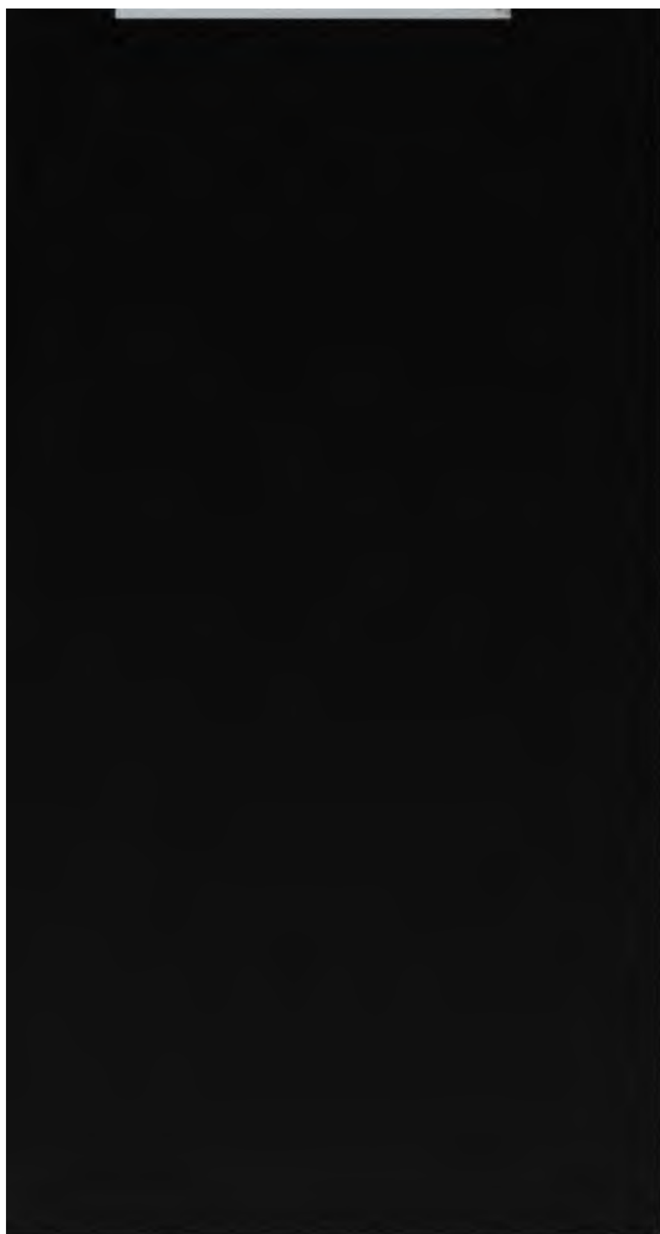



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIV

FÜR

PERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

.BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM
SEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF.
OFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFÉ
IGSBERG, PROF. E. KLEBS IN ZÜRICH, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. E.
IN MARBURG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGS-
ROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PPOF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF.
NYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN BERN, PROF. E. NEUMANN IN
BERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL,
F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN,
RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL.
IBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA
IN DORPAT, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

ROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

SIEBENUNDZWANZIGSTER BAND.

MIT 2 TAFELN UND 32 ABBILDUNGEN IM TEXT.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1890.

Inhalt des siebenundzwanzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 10. April 1890).

Drittes Heft

(ausgegeben am 14. Mai 1890).

Viertes und fünftes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 24. Juli 1890).

Sechstes Heft

(ausgegeben am 11. September 1890).

I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide.

Von

Dr. med. Joseph Tillie,

Assistent des pharmakologischen Laboratoriums der Universität Edinburgh.

(Hierzu Tafel I.)

I. *Ueber die Wirkungen des reinen Curarins auf die sensiblen Nerven und das centrale Nervensystem der Frösche.*

Alle Beobachter stimmen darin überein, dass durch das Curare die Uebertragung von Reizen von den motorischen Nerven auf die quergestreiften Muskeln durch die Lähmung eines Theiles der Nervenendapparate in den willkürlichen Muskeln aufgehoben wird. Dagegen sind über den Einfluss desselben Giftes auf die sensiblen Nerven und das centrale Nervensystem verschiedene Ansichten geäussert worden. Claude Bernard[1]) gelangte zu dem Schlusse, dass die sensiblen Nerven nicht gelähmt werden, worin ihm Kölliker[2]), v. Bezold[3]), Kühne[4]), Haber[5]) und Vulpian[6]) beipflichten, während Schiff[7]), v. Böhlendorff[8]), Langer[9]), Steiner[10]) und Lauder Brunton[11]) Lähmung oder wenigstens Schwächung auch der sensiblen Nerven constatiren zu können glaubten.

Etwas weniger Meinungsverschiedenheit finden wir bezüglich der Frage nach der Wirkung des Curare auf das Rückenmark. Die Mehrzahl der Autoren nimmt übereinstimmend an, dass dem Gifte keine reizende Wirkung auf das Mark zukommt, und zwar wird von einigen überhaupt jegliche Beeinflussung der Spinalfunctionen in Abrede gestellt, während andere — und dies ist die allgemeiner adoptirte Anschauung — glauben, dass die experimentellen Thatsachen zu Gunsten einer lähmenden Spinalwirkung sprechen. Wundt und Schelske[12]) endlich, M. Magron et Buisson[13]), v. Bezold und Vulpian beobachteten strychninähnliche Wirkungen.

Es ist klar, dass so viele sorgfältige Forscher über verhältnissmässig so einfache Fragen nicht zu so entgegengesetzten Ergebnissen

hätten gelangen können, wenn nicht ganz besondere Schwierigkeiten und Fehlerquellen mit den einschlägigen Experimenten verbunden wären.

Der Umstand, dass Curare kein chemisches Individuum, sondern ein complicirt zusammengesetztes pflanzliches Extract ist, bildet einen ernsten Einwurf, welchen man gegen die Anwendung dieses Stoffes zu irgend exacteren Untersuchungen machen kann. Ich hatte Gelegenheit, diesen Vorwurf zu vermeiden und meine Versuche mit dem reinen, von Prof. Boehm dargestellten Curarin anzustellen. Da aber später von mir noch nachträglich in Edinburgh mit verschiedenen Curaresorten und der Rinde von Strychnos toxifera angestellte Versuche im Wesentlichen die gleichen Wirkungen zeigten wie das reine Alkaloid, so mag hier schon hervorgehoben werden, dass die Verschiedenheit der Meinungen über das Verhalten der sensiblen Nerven und des Rückenmarks bei der Curarevergiftung nicht etwa auf chemische Differenzen der Curaresorten zurückzuführen ist, sondern durch besondere Complicationen der Wirkung des Giftes selbst bedingt sein muss. Ohne reines Curarin wäre aber eine ganz einwandsfreie Entscheidung dieser Fragen niemals möglich gewesen.

Die Wirkungsintensität des Curarins. Meine erste Aufgabe war, die allgemeinen Wirkungen, und besonders die Wirkungsstärke des reinen Alkaloids festzustellen. Kalt- oder Warmblütern subcutan beigebracht erzeugte das Curarin die wohlbekannten Erscheinungen der Curarevergiftung, welche hier nicht weiter geschildert zu werden brauchen.

Zur Prüfung der Wirkungsintensität des Curarin bei Fröschen wurden wässrige Lösungen verwendet, welche 0,0001—0,5 Proc. Curarin enthielten. Die Dosis wurde auf 1 g des Körpergewichts von Rana esculenta berechnet. (Es kamen nur männliche Thiere zur Verwendung, um die durch das wechselnde Gewicht der Ovarien bedingten Fehlerquellen zu umgehen.) Die Lösung wurde von der Mundhöhle aus in den Lymphsack des Bauches injicirt. Bei Ueberschreitung der kleinsten Dosen achtete ich darauf, dass die gerade feucht gehaltene Haut des Thieres der Luft ausgesetzt blieb, da die Unterdrückung der Hautathmung, besonders im Sommer, leicht Lähmung des Centralnervensystems und Herzstillstand herbeiführt.

Die Ergebnisse zahlreicher Versuche sind unten zusammengestellt. Beginn, Stärke und Dauer der Wirkung, welche gleiche, unter möglichst gleichförmigen Versuchsbedingungen applicirte Dosen hervorbringen, sind im Ganzen übereinstimmend. Da und dort hervortretende, leichte Unregelmässigkeiten sind wohl auf uncontrolirbare

Verschiedenheiten der Absorption und Ausscheidung und auf die bei so minimalen Giftmengen unvermeidlichen kleinen Fehler in der Dosirung zurückzuführen.

I. 0,00000002 g pro 1 g Körpergewicht hatten keine Wirkung (im Winter). Auch die an 35 aufeinanderfolgenden Tagen bei ein und demselben Thiere wiederholte Einspritzung dieser Giftmenge liess keine Wirkung erkennen.

II. 0,00000004 g pro 1 g Körpergewicht (im Winter und Sommer). Nach 15—40 Minuten deutliche Muskelschwäche. Häufig waren die Thiere nicht mehr fähig, auf den Rücken gelegt sich umzudrehen. Reflexe prompt, willkürliche Bewegungen dagegen selten und schwach. Die Respiration blieb gut. Rückkehr zur Norm nach 1½—5 Stunden. Die an 36 aufeinanderfolgenden Tagen bei den gleichen Thieren wiederholte Einverleibung der Dosis erzeugte alltäglich ungefähr die gleiche Wirkung. Im Sommer war die Wirkung schwächer und von kürzerer Dauer als im Winter.

III. 0,00000008 g pro 1 g Körpergewicht (im Winter und Sommer). Muskelschwäche nach 10—20 Minuten. Rückenlage wird tolerirt. Reflexe nur auf stärkere Hautreize. Willkürliche Bewegungen selten. Die Athmung persistirt. Erholung im Winter nach 10—24 Stunden, im Sommer nach 5—10 Stunden. Die an jedem 2. Tage 20 mal während des Sommers, 40 mal während des Winters wiederholte Application der Dosis verursacht stets ungefähr die gleichen Wirkungen.

IV. 0,0000002 g pro 1 g Körpergewicht (im Winter und Sommer). Nach ½—1 Stunde sind alle Bewegungen mit Ausnahme des respiratorischen Spiels der Kehlmuskeln aufgehoben. Hautreize werden gelegentlich noch mit schwachen Muskelzuckungen beantwortet.

V. 0,00000022 g pro 1 g Körpergewicht. Alle spontanen und reflectorischen Bewegungen werden aufgehoben mit Ausnahme respiratorischer Bewegungen der Kehlmuskeln, welche aber auch nur als Reflexe durch Hautreize hervorgerufen werden. Erholung im Sommer gewöhnlich vor Ablauf von 24 Stunden, im Winter nach 1—2 Tagen.

VI. **0,00000028 g pro 1 g Körpergewicht.** Dies ist die kleinste Dosis, durch welche ganz vollständige Lähmung aller Bewegungen bedingt wird. Nach ca. 30 Minuten sind alle willkürlichen, vor Ablauf 1 Stunde auch jede Spur einer reflectorischen Bewegung verschwunden, wiederum mit alleiniger Ausnahme jener schwachen respiratorischen Kehlbewegungen, welche erst nach Ablauf von 2 Stunden ganz aufhörten. Die Erholung erfolgt in umgekehrter Reihenfolge

der Erscheinungen und war im Sommer gewöhnlich nach 24 Stunden, im Winter nach 2—3 Tagen vollständig.

Im Nachfolgenden wird die Dose von 0,00000028 g pro 1 g Körpergewicht der Kürze wegen als Normaldose bezeichnet werden.

Nach 8facher Normaldosis kehrten die Reflexe nicht vor dem 5. Tage wieder, und erst 2—3 Tage später wurde die Rückenlage nicht mehr tolerirt.

Nach 16facher Normaldose: Rückkehr der Reflexe nach 9 bis 10 Tagen, Fähigkeit, sich aus der Rückenlage umzudrehen nach 14—16 Tagen. In einem Falle, erscheinen die Reflexe nach der 32fachen Normaldose erst am 18., das Vermögen, aus der Rückenlage in die Bauchlage überzugehen, erst am 25. Tage.

Gewöhnlich ist eine das 30fache der Normaldosis überschreitende Gabe tödtlich, da das Herz am 2.—3. Tage zu schlagen aufhört und wenig oder gar kein Harn abgesondert wird. Die zuletzt angeführten Versuche machte ich bei einer Temperatur von 15° C. Bei warmem Wetter wirkt schon die Normaldose nicht selten tödtlich, offenbar, weil hier die Hautathmung nicht ausreichend ist, das Leben länger zu unterhalten. Ein Umstand, der ausserdem von Einfluss darauf ist, ob nach grösseren Gaben bei kühler Temperatur Erholung erfolgt oder nicht, ist die Fortdauer der Harnsecretion und die künstliche Entleerung (Auspressung) des Harns (spontan wird der Harn von curarinisirten Fröschen nicht abgegeben).

Für das Kaninchen hat Boehm[14]) als kleinste tödtliche Gabe pro 1 Kilo Körpergewicht 0,34 mg (subcutan injicirt) ermittelt. Für Katzen und Hunde wurde die tödtliche minimale Dose nur annähernd festgestellt. Beim Hunde war sie ungefähr gleich gross wie beim Kaninchen, für die Katze scheint sie ein klein wenig grösser zu sein.

Als eine etwas kleinere als die minimale tödtliche Gabe an 16 aufeinanderfolgenden Tagen einem Kaninchen injicirt wurde, waren die Erscheinungen der Lähmung während der beiden ersten Tage am schwächsten. Beginn und Dauer der Wirkung variirten etwas an den folgenden Tagen, im Ganzen war aber auch hier weder eine deutliche Abnahme (Gewöhnung), noch eine Zunahme (Cumulation) der Wirkung nachweisbar. Die Lähmung dauerte 10 — 30 Minuten.

Durch vorsichtige successive Application kleiner, nicht letaler Mengen gelang es mir, ein Kaninchen mehrere Stunden lang im Zustande völliger Muskellähmung ohne künstliche Respiration am Leben zu erhalten, da in diesem Stadium der Vergiftung die Bewegungen

des Zwerchfells spontan und kräftig von Statten gehen. Athmung und Herzthätigkeit waren zeitweilig stark verlangsamt und starke peristaltische Bewegungen des Darmes am Abdomen deutlich sichtbar. Gelegentlich wurde auch vermehrte Thränen- und Speichelabsonderung wahrgenommen. Unmittelbar nach dem Schwinden der Paralyse begann das Thier sofort zu fressen und sein Befinden erschien in keiner Weise gestört.

Wirkt das Curarin auf die sensiblen Nerven des Frosches? Um bei einem curarinisirten Frosche etwas über den Zustand der sensiblen Nerven und des centralen Nervensystems aussagen zu können, ist es nothwendig, einen Theil des Körpers von der lähmenden Wirkung des Giftes mit Sicherheit auszuschliessen. Diesen Zweck erreicht man aber nicht vollständig durch die alleinige Ligatur der Blutgefässe; denn auch bei kleinen Giftdosen und sehr kurzer Versuchsdauer findet doch eine allmähliche Diffusion des Curarins von den nicht geschützten Theilen des Lymph- und Blutgefässsystems nach den geschützten hin statt. Bei den hier zu beschreibenden Versuchen wurde die von Cl. Bernard (l. c. S. 345) angegebene Methode mit einigen Modificationen angewandt. Auf beiden Seiten der Hüftbeine wurden mit sorgfältigster Schonung des Plexus lumbaris alle Weichtheile unterbunden.

Diese Operation erzeugt bei sonst intacten Fröschen zunächst eine starke Herabsetzung und grosse Unregelmässigkeit der Reflexe, wenn man dieselben durch Eintauchen der Beine in verdünnte Schwefelsäure prüft. Wird aber durch vorherige Durchschneidung des Rückenmarkes unterhalb der Medulla oblongata der Einfluss des Gehirns ausgeschaltet, so bewirkt der Eingriff der Unterbindung nur eine geringfügige Depression ohne irgend welche Unregelmässigkeit der Reflexe während der Dauer eines Experimentes von mehreren Stunden. Es ist daher offenbar nicht die Unterbrechung der Circulation in den hinteren Extremitäten, welche den Ausfall der Muskelthätigkeit und Reflexerregbarkeit verursacht, sondern der Einfluss des Grosshirns. Ich muss dies hervorheben, weil einerseits irrthümlich die Unterbrechung der Circulation als Ursache der Reflexdepression angesehen wurde, welche der Vergiftung mit Curare auf dem Fusse folgt, und andererseits irrige Schlüsse gezogen worden sind bezüglich der Wirkung des Curare auf die Reflexcentra und die sensiblen Nerven in Versuchen an nicht enthirnten Fröschen.

Die Application einer kleinen Dosis Curarin oder Curare (ca. der doppelten Normaldosis) bei einem unterbundenen Frosch bewirkt nach 15 Minuten das Schwinden der letzten Spuren von Bewegung

in den vergifteten Körpertheilen. Die unterbundenen Hinterextremitäten verharren dabei in ihrer normalen Flexionsstellung und zeigen kräftige Reflexbewegungen, sei es dass ein Reiz auf eine Stelle der vergifteten oder nicht vergifteten Haut applicirt wird. Bemerkenswerth ist, dass, wennschon sonach die unterbundenen Glieder kräftiger Bewegungen durchaus fähig sind, doch eigentlich willkürliche und spontane Bewegungen nach den ersten Minuten selten mehr auftreten. Nach 1/2 Stunde wird es allmälich immer schwieriger, deutliche Reflexe zu erzielen. M. Magron, Buisson, Vulpian und mehrere der späteren Autoren heben hervor, dass die Reflexe in diesem frühen Stadium der Vergiftung allmählich unregelmässig werden und ausbleiben, und dass man gewöhnlich durch Reizung der vergifteten Haut keine Reflexe mehr erhält, während von unvergifteten Hautstellen aus noch solche ausgelöst werden können. Aus solchen Beobachtungen ist dann der Schluss gezogen worden, dass die sensiblen Nerven durch das Curare gelähmt werden. Indess hat schon M. Magron et Buisson wahrgenommen, dass manchmal umgekehrt die Reizung der vergifteten Haut sich wirksam erweist, wo diejenige der unvergifteten versagt. Ich habe dieses wechselnde Verhalten häufig bei Fröschen mit intactem Nervensystem beobachtet und in der That ist die völlige Unregelmässigkeit in der Wirkung der Hautreize ein ebenso ausgesprochener Factor dieses Stadiums wie die Depression der Reflexe.

Bei weiterer Beobachtung der Vergiftung findet man, dass gewöhnlich nach 45—60 Minuten überhaupt auf keine Weise mehr Reflexe zu erzielen sind, während directe Reizung der Lumbalnerven noch die kräftigsten Zuckungen der unterbundenen Glieder auslöst. Dieses Verhalten hat man allgemein als befriedigenden Beweis für eine directe Spinalparalyse angesehen, wohlgeeignet, die Angaben von M. Magron et Buisson, Wundt und Schelske und v. Bezold zu widerlegen, wonach dem Curare eine strychninähnliche Wirkung zukommt.

Meine eigenen Untersuchungen haben nun weiter zu folgenden Ergebnissen geführt:

I. Experimente mit kleinen Curarindosen (2—5fache Normaldose).

A. Wird ein Frosch mit intactem Centralnervensystem und unterbundenen Hinterextremitäten mit obiger Dosis Curarin vergiftet, so stellt sich nach 45—60 Minuten Unregelmässigkeit, Herabsetzung und zuletzt gänzliche Aufhebung der Reflexe bei Reizung der un-

ergifteten, sowohl, als der vergifteten Theile der Haut in. Durchschneidet man nun in diesem Stadium das ückenmark unterhalb der Medulla oblongata, so änert sich der Zustand rasch, indem nunmehr jede Reiıng vergifteter oder unvergifteter Hautstellen prompt räftige Reflexbewegungen der unterbundenen Gliedaassen hervorruft.

Versuch 57. October 1887. Temp. 15° C. Vergiftung eines rosches mit 0,00003 g Curarin.

Nach 15 Min. totale Paralyse (natürlich mit Ausnahme der unterbundenen Extremitäten).

Prüfung der Reflexe nach Türck mit 0,3 proc. Schwefelsäure.

Nach 18 Min.	Bein aus der Säure gezogen:	Links	nach 20	Sec.
	= = = = =	Rechts	= 1	=
= 28 =	= = = = =	Links	= 70	=
	= = = = =	Rechts	= 70	=
= 38 =	= = = = =	Links	= 70	=
	= = = = =	Rechts	= 70	=

Mechanische Reize der vergifteten und der unvergifteten Haut gaben s jetzt ziemlich regelmässige Reflexe.

Nach 50 Min. Reflexe stark herabgesetzt und äusserst unregelmässig.

= 60 = Auch durch Reizung mit starker Essigsäure sind von keiner Hautstelle mehr Reflexe auszulösen. Die unterbundenen Extremitäten verharren in Flexionsstellung.

= 65 = Sorgfältige Präparation und Durchschneidung des Rückenmarks. Während der Operation keine Spur von Bewegung; erst im Momente der Durchtrennung des Marks kräftige Streckung beider Beine.

= 68 = Jeder Reiz der vergifteten oder unvergifteten Haut löst nunmehr prompt einen kräftigen Reflex aus.

Prüfung der Reflexe mit 0,3 proc. Schwefelsäure.

	Bein aus der Säure gezogen:	Rechts	nach 22	Sec.
	= = = = =	Links	= 11	=
Nach 75 Min.	= = = = =	Rechts	= 10	=
	= = = = =	Links	= 7	=

= 95 = Dieselben Resultate; aber die Bewegungen bedeutend schwächer.

Die häufige Wiederholung solcher Versuche hatte stets dieselben rgebnisse, vorausgesetzt dass die Rückenmarksdurchschneidung und e übrigen Präparationen tadellos ausgeführt waren.

Die Resultate folgender Versuche schliessen vollends jeden Irrum aus.

B. Durchschneidet man das Rückenmark einen Tag or der Vergiftung, so ist von Unregelmässigkeiten, De-

pression und Aufhebung der Reflexe überhaupt nichts zu bemerken. Auch lässt sich hier nicht die geringste Differenz der Resultate wahrnehmen, je nachdem die vergiftete oder die unvergiftete Haut gereizt wird.

Versuch 44. September 1887. 17° C. Das Rückenmark vorhergehenden Tages durchschnitten. Die hinteren Extremitäten 1 Stunde vor der Vergiftung unterbunden.

Prüfung der Reflexe mittelst 0,3 proc. Schwefelsäure.

21	Min.	vor	der	Vergiftung	Reflex	nach	2—4	Sec.	beiderseits
18	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=
12	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=
6	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=
0	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=

Injection der 2fachen Normaldose.

2	Min.	nach	der	Vergiftung	Reflex	nach	2—4	Sec.	beiderseits
8	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=
14	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=
33	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=
43	=	=	=	=	=	=	2—4	=	=
53	=	=	=	=	=	=	3—4	=	=
63	=	=	=	=	=	=	3—4	=	=
95	=	=	=	=	=	=	3—4	=	=
120	=	Während der ganzen Versuchsdauer bewirkte ausserdem Kneifen der vergifteten sowohl, wie der unvergifteten Haut jedesmal augenblicklich Reflexbewegungen in den unterbundenen Extremitäten.							

Dieses Resultat wurde durch wiederholte Versuche bestätigt und so dargethan, dass die an Fröschen mit intactem Centralnervensystem durch kleine Curarindosen hervorgerufenen depressorischen Symptome auf eine andere Weise erklärt werden müssen als durch eine direct deprimirende Wirkung des Giftes auf die sensiblen Nerven und das Rückenmark. Es handelt sich hier offenbar um irgend einen hemmenden Einfluss des Gehirns auf die Reflexthätigkeit. Bei Fröschen, denen ich nur die grossen Hemisphären wegnahm, verursachten kleine und mittlere Curarindosen während des Verlaufes der darauffolgenden Stunde keine merkliche Beeinträchtigung der Reflexe. Wurden dann die Lobi optici vorsichtig blossgelegt und durch ganz gelinde Berührung mit einer stumpfen Nadel gereizt, so waren die Reflexe mit einem Male für die Dauer einiger Minuten für jede Art von Reizen suspendirt. Da, wie man hieraus ersieht, die Lobi optici während des Experimentes functionsfähig waren, eine Reflexdepression aber nach Beseitigung der Hemisphären nicht mehr zur Geltung kam, so kann eine directe Wirkung des Curarins auf die Reflexhemmungs-

ıtra in den Lobi nicht wohl angenommen werden. Es scheint da-
r, dass die Hemmung vom Grosshirn ausgeht. Für die Annahme
ıer directen Wirkung des Curarins auf diesen Theil des Central-
rvensystems können nun freilich auch keinerlei Beweise beigebracht
ırden. Sehr wohl aber könnte es sich um eine indirecte, reflec-
ische Beeinflussung der Hemisphären handeln. Da auch andere
rarinähnlich wirkende Basen, wie z. B. Tetramethylammonium-
lorid, Methylstrychnin u. a., unter den gleichen Versuchsbedingungen
eselbe Reflexdepression hervorrufen, so erscheint mir diese Erklä-
ng wahrscheinlicher, als die Annahme einer directen Grosshirnwir-
ıng des Curarins. Dass Circulationsstörungen dabei im Spiele sind,
aube ich nicht, weil das Curarin in den fraglichen Dosen den Kreis-
uf kaum merklich beeinflusst.

II. Experimente mit grossen Curarindosen (50—100-
.cher Normaldose). Grosse Dosen lähmen Frösche mit unter-
ındenen Hinterextremitäten nach 1—2 Minuten. Die willkürlichen
ewegungen der geschützten Beine hören sehr bald auf und auch
e Reflexe verschwinden bald vollständig. Diese primäre Reflex-
ımmung verhält sich ebenso wie nach kleinen Dosen; sie bleibt
ıs, wenn vor der Vergiftung das Mark unterhalb der Medulla ob-
ngata durchtrennt worden ist.

Die späteren Symptome aber unterscheiden sich sehr wesentlich
ın denen, welche kleine Dosen hervorrufen.

1. Die Reflexhemmung verschwindet spontan nach Ablauf von
)—90 Minuten;

2. sie ist gefolgt von einem Stadium variabler Dauer, während
essen die Reflexe entweder einfach vermehrt und gesteigert er-
heinen oder ausserdem noch spontane krampfartige Bewegungen
ıftreten.

Dann folgt eine mächtige zweite Depression der Reflexe, welche
ınnen 3—5 Stunden zu completer Spinalparalyse führt. Je grösser
ie Dosis und je höher die Temperatur, um so rascher erfolgt für
ewöhnlich die Lähmung.

3. In einer entschiedenen Minderheit der Fälle ist die primäre
eflexdepression von einer ganz exquisiten Reflexsteigerung gefolgt,
elche nach 1—2 Stunden zur allgemeinen Paralyse führt. In un-
efähr 5 Proc. dieser Fälle habe ich wohl ausgebildeten Reflex-
etanus beobachtet. Die genauere Wiedergabe einiger Versuche
ird das Verhalten am besten illustriren.

Experiment 80. Januar 1888. 75fache Normaldosis.
2 Min. nach der Vergiftung Paralyse.

Nach 15 Min. keine Reflexe mehr durch verdünnte Schwefelsäure zu erzielen.

30 Min. Fortschreitende Abnahme der Reflexe auf mechanische Reize.

62 Min. Keine spontane Bewegung während der letzten 47 Min. Von jetzt ab zeitweilig spontane Bewegungen uncoordinirter Art, zuckende Extensionen der Beine oder krampfhaftes Spreizen der Schwimmhäute.

80 Min. Durch mechanische Reize sind leicht Reflexe zu erhalten.

100 Min. Leise Berührung der vergifteten, sowohl, als der unvergifteten Haut erzeugt plötzliche Extensionszuckungen der hinteren Extremitäten. Bei sehr schwacher Reizung treten die Reflexe regelmässig gekreuzt auf.

3 Stunden. Die Beine werden nach 6 Sec. aus der verdünnten Schwefelsäure gezogen. Von Zeit zu Zeit bewirkt leichte mechanische Reizung irgend eines Körpertheils mässigen Reflextetanus.

4 Stunden. Die spontanen Zuckungen haben aufgehört. Keine Reflexe mehr. Directe Reizung des Rückenmarks, sowie des centralen Stumpfes des durchschnittenen Ischiadicus ohne Wirkung. Reizung des peripheren Endes des Ischiadicus dagegen bewirkt kräftige Zuckungen.

Experiment 82. Januar 1888. Grosser Frosch von 88 g. Rückenmark am vorhergehenden Tage durchschnitten.

10 Min. vor der Vergiftung Schwefelsäurereflex beiderseits nach 4—5 Sec. 40fache Normaldose.

5 Min. nach der Vergiftung complete Lähmung.

15 Min. Schwefelsäurereflex wie vor der Vergiftung.

18 Min. Beide unterbundenen Extremitäten werden häufig spontan extendirt und flectirt; dabei leichte unregelmässige Muskelzuckungen.

30 Min. Häufige spontane Bewegungen. Keine Spur von Reflexdepression.

40 Min. Entschiedener Tetanus infolge eines Hautreizes. Die hinteren Extremitäten verharren öfters 5—10 Sec. lang in tetanischer Starre. Dieser Zustand dauert 20 Minuten.

60 Min. Spontane Zuckungen seltener und der Tetanus, wenn hervorgerufen, von kurzer Dauer; die erforderlichen Ruhepausen länger. Schwefelsäurereflex rechts nach 15 Sec., links nach 9 Sec.

80 Min. Reflexe schwächer und Tetanus nur noch schwierig hervorzurufen.

95 Min. Kurzer Tetanus infolge Kneifens der Zehen.

2 Stunden. Keine Reflexe mehr. Directe Reizung des Ischiadicus von normaler Wirkung.

Nach häufiger Wiederholung solcher Experimente mit dem gleichen Ergebnisse war es nicht mehr zu bezweifeln, dass grosse Curarindosen (0,0005—0,001 g) bei Fröschen mit unversehrtem Centralnervensystem die primäre Reflexdepression aufheben und Symptome hervorrufen, welche man als spinale Reizungserscheinungen bezeichnen muss. Ohne reines Curarin hätte diese Thatsache niemals sichergestellt werden können; denn bei Anwendung eines zusammengesetzten Extractes wie Curare wäre es, auch vorausgesetzt, dass

ie gleichen Erscheinungen auftraten, immer fraglich geblieben, welcher er Bestandtheile den Tetanus und welcher die Lähmung hervorrief.

Wenn sich nun aber jetzt die Erregung des Rückenmarks zuächst in dem Schwinden der Reflexdepression, fernerhin in dem uftreten mehr oder weniger heftiger Reflexkrämpfe offenbart, so leibt noch aufzuklären, warum in der Mehrzahl der Fälle in einigen Stunden totale Lähmung des Rückenmarks sich einstellt, und warum, venn die Spinalreizung eine Wirkung grosser Curarindosen ist, das Auftreten des Reflextetanus nach subcutaner Application grosser Curarinmengen so inconstant und nur in einer verhältnissmässig geingen Zahl von Fällen zu beobachten ist.

Die Erklärung hierfür liegt meiner Meinung nach unzweifelhaft n den mächtigen Störungen, welche grosse Curarindosen in der Blutcirculation hervorrufen.

Es ist schon bekannt, dass grosse Dosen Curare die diastolische Füllung des Herzens beeinträchtigen (Vulpian, l. c. S. 354), das nach einigen Stunden sogar zum Stillstand kommen kann (v. Bezold, . c. S. 168). In meinen Versuchen mit grossen Curarindosen fand ich bei Oeffnung des Thorax das Herz noch nach vielen Stunden, ja nach 2—3 Tagen pulsirend. Die Beobachtung des freigelegten Herzens lässt (nach kleinen Dosen), wenn der Frosch während des Versuchs sich unter gleichbleibenden Temperaturbedingungen befindet, zunächst kaum eine Veränderung erkennen. Nach einiger Zeit wird infolge des Ausfalls der Lungenathmung das Blut dunkel und dann erfolgt, besonders bei warmem Wetter, eine deutliche Verlangsamung der Herzthätigkeit. Diese Veränderung darf aber auf keinen Fall einer directen Wirkung des Curarins zugeschrieben werden; denn einfache Unterbrechung der Lungenathmung hat bei Sommerfröschen genau die gleiche Wirkung. Nach Anwendung grosser Curarindosen kann in den ersten Minuten Beschleunigung der Schlagfolge sich zeigen, bald gefolgt von Verlangsamung. Die Hemmungswirkung des Vagus wird aufgehoben. Das Bemerkenswertheste aber ist eine stetige Abnahme des Herzvolums infolge einer fortschreitenden Verminderung der diastolischen Füllung. Diese Erscheinung beginnt in variabeln Zeiträumen, die schwer correct anzugeben sind; oft ist der Ventrikel aber schon nach 30 Minuten effectiv leer, setzt aber trotzdem regelmässig seine Contractionen fort. Es wird in einem späteren Abschnitte gezeigt werden, dass bei Warmblütern grosse Curarindosen den Blutdruck stark herabsetzen. Da nun das Herz selbst beim Frosch kräftig zu schlagen fortfährt, so müssen wir annehmen, dass die Blutgefässe gelähmt sind. Besichtigt man die Unterleibseingeweide, so findet

man enorm ausgedehnte und überfüllte Venen. Rückenmarksdurchschneidung ist in diesem Zustande fast ohne jede Blutung auszuführen.

Ohne Zweifel ist infolge dieser Veränderung die Sauerstoffzufuhr zu den Organen so gut wie aufgehoben. Denn nicht blos die Lungenathmung hat aufgehört, sondern auch die Hautathmung kann nicht mehr genügend vor sich gehen, weil das Blut nicht mehr in hinreichender Menge durch die Hautgefässe des gelähmten Thieres strömt.*) Die unter diesen Bedingungen zum Centralnervensystem gelangende Blutmenge muss nothwendig eine sehr kleine sein.

Es ist oft gezeigt worden, dass, wenn man die Aorta unterbindet, das Herz lähmt oder den Frosch mit einem irrespirabeln Gas umgiebt, Gehirn und Rückenmark nach einiger Zeit gelähmt werden. Bei Experimenten, die ich selbst zur Controle anstellte, fand ich, dass bei warmer Jahreszeit unter den angeführten Bedingungen das Rückenmark in ca. 45 Minuten, im Winter in 1—3 Stunden gelähmt wird. Nun erzeugt Curarin in grosser Dosis binnen Kurzem einen Zustand, dem etwa vergleichbar, wenn man alle in das Herz führende Venen unterbinden würde. Es ist daher klar, dass das Alkaloid unter diesen Bedingungen nicht blos ungenügend circuliren wird, sondern dass es ausserdem durch die starke Gefässdilatation, die es verursacht, direct das Rückenmark schwächen und allmählich lähmen muss. Diese secundäre Paralyse wird auftreten, unabhängig von der directen Wirkung desjenigen Theils der Dosis, welche in die Capillarbahnen des Rückenmarks gelangt.

Nehmen wir an, dass die directe Wirkung des Curarin auf das Rückenmark eine reizende ist, so zeigt die Seltenheit des Auftretens von Tetanus nach der subcutanen Injection, dass die Menge Gift, welche zum Rückenmark geführt wird, für gewöhnlich ungenügend ist, um Tetanus zu erzeugen, oder dass sie das Rückenmark zu spät erreicht, um die Schwäche zu überwinden, welche durch den Mangel an sauerstoffhaltigem Blute entsteht. Es ist bekannt, dass die Bewegungen des Froschherzens lange Zeit ohne Blut fortbestehen können; es wäre daher ein Irrthum, anzunehmen, dass im Beginne einer starken Curarevergiftung die Circulation normal beschaffen ist, weil die Herzschläge am Thorax sichtbar sind.

Es soll nun dargethan werden, dass, wenn man die eben beleuchteten, mit der subcutanen Injection unvermeidlich verknüpften

---

*) In diesem Sinne sprechen auch die Versuche von Valentin[18]), welche bei tief curarisirten Fröschen eine bedeutende Abnahme des Sauerstoffs und der Kohlensäure des Blutes und Schwinden der rothen Farbe der Muskeln beobachtete, während kleinere Curaredosen keine Abnahme des Blutsauerstoffs verursachten.

:hlerquellen dadurch vermeidet, dass man das Gift direct auf das ossgelegte Rückenmark applicirt oder eine Curarinlösung direct in e Aorta injicirt, der Tetanus constant auftritt.

A. Locale Application einer Curarinlösung auf das ückenmark. Bei nicht unterbundenen Fröschen ist es nothwen- g, durch Herzligatur die Circulation zu unterbrechen, um zu ver- ndern, dass das Curarin bis zu den Muskeln gelangt. Solche Ex- :rimente gelingen im Winter in der Regel sehr gut, da das Mark er seine Reizbarkeit 4½—5 Stunden lang nach der Unterbrechung :r Circulation bewahrt.

Experiment 86. Januar 1888. Temp. 12° C. Grosshirn zerstört. Herz ıgebunden. Rückenmark blossgelegt. Innerhalb 30 Minuten werden ı Tropfen einer Curarinlösung (1 : 10000) auf die zum grössten Theil ıversehrten Rückenmarkshäute aufgeträufelt. Während dessen keine ›ur von Bewegung.

20 Min. später. Während der letzten 15 Minuten noch 15 Tropfen der ösung applicirt. 1 Minute später infolge einer zufälligen Erschütterung :s Tisches bricht heftiger Tetanus des ganzen Körpers aus, welcher ı. 15 Secunden andauert. Von nun an bewirken in Intervallen appli- rte Hautreize jedesmal einen tetanischen Paroxysmus.

Weitere 10 Min. später. Während der letzten Zeit häufiger spon- ıner Tetanus, zuweilen fast eine Minute lang andauernd.

Erst nach 3 Stunden tritt Lähmung ein, nachdem die Krämpfe all- ählich schwächer und seltener geworden sind.

Experiment 87. Januar 1888. Temp. 13° C. Gehirn zerstört. erz unterbunden. Mark freipräparirt.

Der Frosch wurde zunächst 20 Minuten lang ohne jeden weiteren ingriff beobachtet, um zu sehen, ob vielleicht infolge der Operation oder ıderer unbekannter Umstände Zeichen von Spinalreizung eintreten. Es ar keine Spur spontaner Bewegung zu beobachten, Kneifen bedingt nfache kräftige Reflexe.

Application von 0,0005 g Curarin in 2 Tropfen Wasser auf die un- :rletzten Rückenmarkshäute. Die Durasäcke erscheinen mit Lymphe ıd etwas Blut gefüllt, so dass das Curarin nicht in unmittelbare Be- ihrung mit der Oberfläche des Marks kommen konnte. 16 Minuten nach :r Vergiftung heftiger Tetanus von 16 Secunden Dauer, der sich von tzt an infolge geringfügiger Reize häufig wiederholt.

23 Min. Wiederholte spontane Tetani. Erst nach 2¼ Stunden all- ihlicher Nachlass der Erscheinungen.

In Anbetracht, dass die subcutane Injection von Curarin absolut ine localen Reizungen verursacht und dass die von mir gebrauchten sungen sehr schwach (1 : 1000—10000) und ganz rein waren, ist höchst unwahrscheinlich, dass ein Tetanus von der beschriebenen t etwa die Folge einer local reizenden Wirkung hätte sein sollen. : Symptome sind ausserdem genau dieselben, welche unter gleichen lingungen der Application von Strychnin folgen.

Die gleichen Resultate erhält man, wenn man dem Rückenmark das Curarin direct durch die Blutgefässe zuführt.

B. Injection in die Blutgefässe. Am besten bewährte sich folgende Operationsmethode. Ligatur der Aorta abdominalis communis über dem Ursprung der Coeliaca mesenterica communis, Ligatur einer Aorta an ihrem Austritt aus dem Herzen und eines Truncus pulmo-cutaneus. Injicirt man dann durch eine feine Canüle das Gift langsam in die andere Aorta dicht am Herzen, so sind die einzigen grösseren Gefässe, durch welche es getrieben werden kann, die Occipito-vertebrales der einen Seite, also die Gefässe, welche das Centralnervensystem versorgen. Unterbindet man zugleich die Subclavia auf der einen Seite, so gelangt der grösste Theil der Lösung direct ins Gehirn und Rückenmark.

Experiment 90. Januar 1888. Temp. 30° C. Zerstörung des Grosshirns. Präparation wie oben beschrieben. Langsame Injection von 0,8 ccm (= 0,0008 g Curarin) in die linke Aorta.

1 Min. nachher. Sofort Zuckungen und Krämpfe.

7 Min. Spontane tetanische Krämpfe gefolgt von Krämpfen der einzelnen Muskelgruppen, wobei die Extremitäten nach allen Richtungen umhergeschleudert werden.

15 Min. Andauer der Tetani mit grosser Heftigkeit.

25 Min. Die Stärke der Krämpfe lässt etwas nach.

50 Min. Die Krämpfe hören allmählich auf.

Die nämlichen Ergebnisse wurden in allen Versuchen erhalten. Ist nun aber, wie eben gezeigt wurde, das Curarin selbst ein tetanisirendes Gift, so muss natürlich auch jede Curaresorte, welche die charakteristischen lähmenden Wirkungen auf die motorischen Nerven äussert, auch die tetanisirende Wirkung erkennen lassen.

Ich habe nach dieser Richtung nachträglich eine Versuchsreihe im pharmakologischen Laboratorium zu Edinburgh im Winter 1888/89 vorgenommen.

Folgende Präparate wurden untersucht:

1. vergiftete Pfeile des Macusi-Stammes in British-Guiana, welche 1839 Christison von Sir Andrew Halliday erhielt;

2. vergiftete Pfeile aus British-Guiana, 1848 von Prof. Simpson erhalten;

3. Calabassen-Urari derselben Herkunft;

4. Calabassen-Urari von Dr. Ewan Cameron Berbice 1849.

5. Calabassencurare aus Brasilien von Agassiz, welches 1870 Prof. Fraser von Dr. Weir Mitchell erhielt;

6. Topf-Curare aus Paya (Agassiz);

7. Topf-Curare aus Para;

8. Topf-Curare von Academy of natural sciences, jetzt im Besitz von Dr. Hammond;

9. Curare unbekannter Abstammung, bezogen von Mss. Hopkin und Williams, London 1889;

10. Curare von Merck in Darmstadt;

11. Curarin (curinfrei) von derselben Firma.

Die ersten 4 Proben stammen aus dem Materia medica-Museum zu Edinburgh; diese und die 4 folgenden verdanke ich der Güte des Professor Fraser.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Sorten wurde zunächst durch einige Vorversuche ermittelt und nach der für das Curarin festgestellten Normaldosis die Dosirung möglichst genau berechnet.

Die Resultate der Versuche waren die gleichen wie beim Curarin.

Auch hier erzeugte Injection in die Aorta stets sofort Tetanus.

Da man mit ziemlicher Sicherheit annehmen darf, dass das wesentliche Material, aus welchem das Curare hergestellt wird, eine Strychnosrinde ist, so muss natürlich auch das Extract dieser Rinde sowohl Paralyse, wie Tetanus erzeugen. Ich war in der glücklichen Lage, dies beweisen zu können. Im Januar 1889 erhielt ich durch die Güte des Mr. Holmes, Curator der Pharmaceutical Society in London, eine kleine Menge der Rinde von Strychnos toxifera Bent., entdeckt von Schomburgk[15]) und beschrieben von Hooker[16]) und Planchon[17]).

Die Rinde wurde in der einfachsten Weise behandelt: 2 g gepulvert und mit kaltem Wasser infundirt. Nach einigen Stunden wurde filtrirt und eine gelbe Lösung erhalten, welche das Aussehen einer Curarelösung darbot.

Bei der Prüfung der Wirkungsintensität des Filtrats ergab sich, dass $^1/_{20000}$ genügte, um bei einer Rana temporaria von 26 g Körpergewicht in 15 Minuten deutliche Schwäche und in 45 Minuten völlige Paralyse hervorzurufen. Grössere Dosen lähmten Frösche in 1—2 Minuten, und wie sich an unterbundenen Thieren herausstellte, handelte es sich entschieden um Lähmung der Muskelnervenenden. Da die Normaldose des Curarin für einen Frosch von 26 g 0,0000073 g beträgt, so müssten demnach die 2,0 g der Rinde ungefähr 7 Proc. Curarin enthalten.

Einem anderen Frosch wurde $^1/_{180}$ des Filtrats (= ca. 0,0008 g Curarin) auf 0,5 ccm eingeengt in die Aorta injicirt 11 h. 35 m.

11 h. 40 m. Bisweilen schwache, krampfähnliche Bewegungen; sonst völlige Ruhe.

11 h. 43 m. Injection von $^1/_{50}$ des Filtrats in 0,5 ccm (= ca. 0,003 g Curarin).

11 h. 45 m. Tetanische Zuckungen.

11 h. 50 m. Tetanus spontan. In den Ruheintervallen erzeugen Hautreize reflectorischen Tetanus.

Beim Eindampfen des Filtrats trat der bittere Geschmack sehr deutlich hervor und es verblieb ein in dünner Schicht gelber, in dickerer orangerother Rückstand. Unter dem Mikroskop zeigten sich gelbe Körnchen mit Kalkkrystallen untermischt. Concentrirte Schwefelsäure bewirkte eine etwas schmutzige rothviolette Färbung.

Die noch übrigen 2,0 g der Rinde schickte ich an Prof. Boehm, welcher die ausserordentliche Wirksamkeit bestätigte. Nach seiner Schätzung müsste die Rinde mindestens 4—5 Proc. Curarin enthalten.

Die bisher mitgetheilten Versuche haben sonach zu folgenden Hauptresultaten geführt.

1. Die sensiblen Nerven werden durch Curarin nicht gelähmt.

2. Curarin erzeugt bei Fröschen mit unterbundenen Hinterextremitäten einen Zustand von allgemeiner Reflexhemmung, welcher bei der Anwendung grosser Giftdosen nach ungefähr einer Stunde von selbst wieder verschwindet und überhaupt nicht auftritt, wenn das Grosshirn vor der Vergiftung vom Rückenmark getrennt worden ist.

3. Grosse Dosen Curarin bewirken Steigerung der Reflexerregbarkeit und Tetanus, wenn die erforderliche Giftmenge wirklich ins Rückenmark gelangt. Für gewöhnlich verhindert die allgemeine Gefässparalyse das Zustandekommen dieser Wirkung.

Literaturverzeichniss.

1. Lecons sur les effets des substances toxiques etc. Paris 1857.
2. Virchow's Archiv. 10. Bd. 1856.
3. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860.
4. Ebenda. 1860.
5. Ebenda. 1859.
6. Leçons sur les substances toxiques. Paris 1882.
7. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865.
8. Inaug.-Dissert. Dorpat 1865.
9. Zeitschr. f. Biol. 1874.
10. Das amerikan. Pfeilgift Curare. Leipzig 1877.
11. Text book of Pharmakology. London 1887.
12. Verhandl. d. nat. hist. med. Ver. z. Heidelberg 1859.
13. Journ. de Physiol. ed Brown-Séquard.
14. Festschrift zu C. Ludwig's 70. Geburtstag 1886.
15. Reisen in British Guiana. 1847. I. Bd.
16. Botanical journal. Vol. III.
17. Pharmaceut. journal. London 1882.

II. Parallele zwischen den Wirkungen des Curarins und Methylstrychnins.

Vom theoretischen Standpunkte aus muss es etwas befremdlich ıcheinen, dass, während ein natürliches Alkaloid wie das Curarin gewissermassen der Typus der die Muskelnervenenden lähmenden fte — zugleich ein tetanisirendes Gift von erheblicher Wirksamkeit :stellt, das Strychnin — der Typus der tetanisirenden Gifte —, rch die Umwandlung in eine Ammoniumbase diese Wirkung gänzh verlieren sollte, während gleichzeitig seine auch schon ursprüngı vorhandene Muskelnervenenden lähmende Wirkung gesteigert wird.

Auch die einfachsten Ammoniumbasen haben gewisse individuelle rkungen neben der typischen lähmenden Wirkung auf die Muskel:venenden, welche, wie Crum Brown und Fraser u. A. gezeigt ben, ihnen allen zukommt.

So erzeugen z. B. 0,01—0,02 g eines Tetramethylammoniumsalzes einigen Minuten Herzstillstand wie Muscarin, unzweifelhaft infolge ıer Reizung der Hemmungsapparate des Froschherzens, da die Wirng durch Atropin aufgehoben oder verhindert wird. Die gleiche sis eines Tetraäthylammoniumsalzes lässt von dieser Herzwirkung :hts bemerken, erzeugt aber vor dem Eintritt der lähmenden Wirıng heftige allgemeine fibrilläre Muskelzuckungen, offenbar bedingt ırch eine starke primäre Reizung der intramusculären Nervenrecken; denn die Erscheinung tritt auch auf, wenn die Nervenämme durchschnitten sind, nicht aber, wenn der Frosch zuvor Curan erhalten hat. Auch an einigen der aus den natürlichen tertiären asen künstlich dargestellten Alkylderivate ist es leicht zu zeigen, ass einzelne der charakteristischen Grundwirkungen erhalten bleiben,) z. B. die pupillenerweiternde Wirkung des Methylatropins. Von ıderen Grundwirkungen könnte man annehmen, dass sie nicht mehr rhanden sind, da die entsprechenden Symptome nicht zu beobachten, ler, abgesehen von einer durchgreifenden Veränderung der Qualität :r pharmakologischen Wirkung, durch die stark hervortretende Lähungswirkung verdeckt oder aufgehoben sind.

Es erschien mir daher wünschenswerth, die experimentellen Grundgen genau zu prüfen, auf welche sich die gegenwärtig herrschende nsicht über die Wirkung des Methylstrychnins stützt.

Stahlschmidt[1]) stellte die Methylstrychninsalze 1859 dar. Er nd, dass verhältnissmässig grosse Dosen bei Kaninchen keine Wirıng hervorbrachten, und schloss daraus, dass die neuen Körper überupt unwirksam seien. Schroff[2]) experimentirte 1866 mit Methylychninnitrat und fand, dass es wie Curare wirkte. Reflextetanus

trat bisweilen nach der Erholung von der Lähmung auf, was Schroff durch die Annahme zu erklären versuchte, dass sich das Methylstrychnin im Körper des Thieres unter Regeneration des Strychnins zersetzt haben könnte.

Crum Brown und Fraser[3]) machten 1867 eine ausgedehnte Versuchsreihe mit den Alkylderivaten einiger der wichtigsten Alkaloide. Sie fanden, dass Methyl- und Aethylstrychninsalze viel weniger giftig sind, als Strychnin, und dass nicht Tetanus, sondern Lähmung der Muskelnervenenden den tödtlichen Ausgang verursachte. Von den von ihnen angestellten 34 Experimenten betrafen 25 Kaninchen, 2 Katzen, 1 den Hund und 6 Frösche. Uns interessiren hier lediglich die Froschversuche, von denen 4 an unterbundenen Thieren angestellt wurden. Bei diesen Experimenten war aber das Hauptaugenmerk der Autoren auf die Muskelnervenwirkung des Giftes gerichtet. Die Beobachtungsdauer war eine zu kurze und die Giftmengen zu geringe, als dass das Ausbleiben spinaler Reizungserscheinungen bei diesen Versuchen als ein Beweis dafür angesehen werden könnte, dass dem Methylstrychnin eine solche Wirkung überhaupt nicht zukommt.

Jolyet und Cahours[4]) experimentirten 1868 mit Methylstrychnin. Kleine Dosen bewirkten Lähmung in 15—20 Minuten, grössere hingegen an unterbundenen Fröschen tetanische Symptome. Die Tetani waren schwächer und vorübergehender, als die durch Strychnin hervorgerufenen. C. Brown und Fraser[5]) vermuthen in einer Kritik dieser Experimente, dass die tetanischen Erscheinungen durch Verunreinigung des Methylstrychnins mit Strychnin verursacht gewesen sein können, und bemerken weiter, dass sie anfangs auch mit ihren eigenen Präparaten solche Resultate erhielten, die aber ausblieben, wenn das Strychnin ganz vollständig methylirt war.

Auch Buchheim und Loos[6]) haben auf die uns hier interessirende Frage bei ihren zahlreichen Versuchen wenig geachtet. Die einmal von ihnen an einem unterbundenen, mit Aethylstrychnin vergifteten Frosch beobachteten krampfartigen Wirkungen glauben auch sie durch Beimengungen von Strychnin erklären zu können.

Valentin[7]) experimentirte 1873 mit Methylstrychninjodid, das er von Flückiger, und mit Sulfat, das er von Fraser erhalten hatte. Er fand, dass das Jodid in kleinen Gaben bei nicht unterbundenen Fröschen schwache Krämpfe und in grösseren Paralyse verursachte. Die gleichen Befunde erhielt er mit dem Sulfat.

Ich stellte mir die Aufgabe, die Wirkung zuverlässig reiner Präparate an unterbundenen Fröschen nochmals sorgfältig zu untersuchen.

Das erste meiner Präparate erhielt ich 1887 von Prof. Boehm, welcher das Hydrochlorat der Base (Methylstrychnin) aus dem Hydrojodat durch Wechselzersetzung mit frischgefälltem Silberchlorid darstellte. Das Filtrat vom Silberjodid wurde bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft und die erste Krystallisation, welche bei der Schwerlöslichkeit des basischen Strychnins in Wasser wohl alles, vom Jodmethyl etwa nicht umgewandelte Strychnin enthalten musste, beseitigt. Die aus der Mutterlauge durch weitere Concentration erhaltenen Krystalle des Hydrochlorats wurden sodann wiederholt aus ganz absolutem Alkohol umkrystallisirt, worin Strychnin so gut wie unlöslich ist. Das Salz bildete feine, glänzende, in Wasser leicht lösliche Nadeln.

Zur Controle der mit diesem Präparate in Leipzig erhaltenen Resultate liess ich mir 1889 in Edinburgh noch ein zweites darstellen, welches durch Einwirkung von überschüssigem Methyljodid auf in Chloroform gelöstes Strychnin erhalten wurde.

Die Abwesenheit von nicht-methylirtem Strychnin ergab sich aus folgenden Reactionen: Eine gesättigte wässrige Lösung wurde mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mehrere Stunden stehen gelassen. Dabei bildete sich nicht die Spur eines Niederschlags und beim Schütteln der Lösung mit Chloroform ging nur eine minimale Spur in Lösung, die nicht Strychnin war. Aus dem Jodid wurde durch Umlagerung mit Silbersulfat das leichter lösliche Sulfat erhalten, das mehrmals aus absolutem Alkohol umkrystallisirt feine Nadeln bildete. Davon wurden 0,5 g in 10 ccm Wasser gelöst. Auch in dieser Lösung bewirkte Natriumcarbonat keine Fällung. Die alkalische Lösung wurde trotzdem noch wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt, hierauf wieder mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und aus dem Verdampfungsrückstand endlich das Sulfat mit absolutem Alkohol wieder aufgenommen.

Mit diesem Präparate konnte ich meine in Leipzig erhaltenen Resultate in jeder Hinsicht bestätigen.

Experiment 4. October 1887. Frosch von 37,0 g; untere Extremitäten unterbunden, 0,003 g Methylstrychninchlorid subcutan.

10 Min. Paralyse.

14 Min. Reizung der vorderen Extremitäten verursacht kräftige Bewegungen der hinteren. Der auf dem Rücken liegende Frosch kehrt sich dabei um.

30 Min. Reflexe schwer zu erzielen.

50 Min. Während der letzten 20 Minuten nicht die geringste spontane Bewegung; es wurde während dieses Zeitraums nicht gereizt.

55 Min. 1maliges Kneifen beantwortet durch 1malige Streckun der Beine.

56 Min. 3maliges Kneifen beantwortet durch 1malige Streckun der Beine.

57 Min. 6maliges Kneifen beantwortet durch 1malige Streckun der Beine.

58 Min. 34maliges Kneifen beantwortet durch 1malige Streckun der Beine.

Also zunehmende Reflexdepression.

75 Min. Reflexe viel stärker als zuvor. Jeder Reiz, gleichviel wo bewirkt plötzliche Zuckungen.

80 Min. Lässt man Wassertropfen auf irgend eine Hautstelle fallen so erfolgt jedesmal sofort eine plötzliche Zuckung in den unterbundene Extremitäten.

140 Min. Reflexe sehr gesteigert.

142 Min. Reflextetanus von 4 Secunden Dauer. Von nu an bis 150 Minuten wiederholte starke Reflextetani; die dann allmählicl schwächer und kürzer werden.

Dieser Versuch zeigt, dass, obwohl die Paralyse der nicht unterbundenen Körpertheile in 10 Minuten vollständig war, doch bis mehr al 1 1/2 Stunden nach der Vergiftung keine Spur von Reflexsteigerung zu bemerken, vielmehr eine entschiedene Reflexdepression zu constatiren war. Reflextetanus erfolgte erst fast 2 Stunden nach der Vergiftung worauf dann rasch grosse Schwäche sich entwickelte.

Nach der Vergiftung mit 0,01 g erfolgte bei einem Frosche von 43 g die Lähmung schon nach 3 Minuten. Bis 35 Minuten nach der Vergiftung waren die Reflexe deprimirt; hierauf wurden sie rasch stärker und nach 55 Minuten trat Tetanus ein; 1/2 Stunde später Erschöpfung

Eine Versuchsreihe mit dem Sulfat lieferte die gleichen Resultate. Auch bei enthirnten Thieren erzeugten 0,005 g selten vor Ablauf von 1—1 1/2 Stunden krampfartige Symptome.

Es zeigt sich demnach, dass dieselben Täuschungen, welche man bei der Prüfung der Wirkung des Curarins nach subcutaner Injection ausgesetzt ist, mehr oder weniger auch bei anderen Stoffe vorkommen, welche die Muskelnervenenden und die vasomotorische Nerven lähmen. Wenn man nach den drei verschiedenen in de ersten Abhandlung beschriebenen Methoden experimentirt, so ergiebt auch beim Methylstrychnin die dritte (directe Injection des Giftes in Rückenmark) die unzweideutigsten Resultate, da sie die aus der ungenügenden Vertheilung des Giftes in der Circulation entspringende Abweichungen am vollständigsten vermeiden lässt.

In einem ersten Versuche wurde das Herz eines unterbundene Winterfrosches blossgelegt. Die Injection von 0,005 g des Sulfat

bewirkte schon nach wenigen Minuten Abnahme der diastolischen Füllung. Nach 40 Minuten erschien der Ventrikel ganz leer und glich dem eines Frosches, bei welchem durch Zerstörung des Rückenmarks völlige vasomotorische Paralyse erzeugt ist. Nach etwas mehr als einer Stunde wurden die Reflexe in den unterbundenen Extremitäten tetanisch.

Im zweiten Experiment wurde das Hirn zerstört, das Rückenmark blossgelegt und das Herz unterbunden. 10 Minuten blieb das Thier ganz ruhig mit flectirten Hinterextremitäten. Reflexe prompt und nicht im Geringsten krampfartig. 0,1 g Wasser mit 0,002 g Sulfat wurden hierauf auf das Rückenmark geträufelt. Der Frosch blieb noch 7 Minuten bewegungslos; dann setzte heftiger Tetanus ein, welcher sich in den nächsten 30 Minuten bei jeder Berührung irgend eines Körpertheils wiederholte.

Im dritten Experiment wurden 0,3 ccm mit 0,003 g Sulfat direct in die Aorta injicirt. Hier erfolgte sofort heftiger Tetanus, der fast 3/4 Stunden andauerte. Nach diesen Ergebnissen gelangt man zu der Ueberzeugung, dass das späte Auftreten der Krämpfe nach der subcutanen Application nicht etwa die Folge einer natürlich verspäteten oder secundären Krampfwirkung, sondern lediglich der durch das Gift verursachten Circulationsstörungen ist. Dem Methylstrychnin aber kommt eine ganz entschiedene tetanisirende Wirkung zu, welche keineswegs auf der Anwesenheit von Strychnin beruht und von den früheren Beobachtern nur wegen der zu kurzen Dauer ihrer Beobachtungen übersehen worden ist.

Die Addition von Methyljodid verursacht also nicht, wie bisher vielfach angenommen wurde, eine völlige Umwandlung des Wirkungscharakters, sondern lediglich eine Modification der Aufeinanderfolge und der Intensität der Grundwirkungen des Strychnins.

Literaturverzeichniss.

1. Poggend. Annal. Tom. CVIII. p. 513.
2. Wochenbl. d. Zeitschr. d. k. k. Gesch. d. Aerzte in Wien 1866. VI. Bd. S. 157.
3. Transact. Royal Society. Edinburgh 1868. Vol. XXV. p. 707.
4. Compt. rend. 1868. p. 904.
5. Proceed. of the Roy. Soc. of Edinburgh. 1869. p. 560.
6. Eckhard's Beitr. V. Bd. S. 205. 1870.
7. Pflüger's Archiv. VII. Bd. S. 229. 1873.

III. Ueber die Wirkung des Curarins auf den Blutdruck.

Das genauere Studium der Wirkungen des Curarins auf den Circulationsapparat versprach jene uncontrolirbaren Unregelmässigkeiten

aufzuklären, welche die Anwendung der Handelssorten des Curare bei Blutdruckuntersuchungen mit sich bringt. Eine feste Norm für die Wirkung des Pfeilgiftes auf die Circulation konnte niemals aufgestellt werden, weil das Gift selbst ein variabler Factor blieb. Doch fehlt es nicht an älteren und neueren Arbeiten über die Beeinflussung des Circulationsapparates durch Curare. Abgesehen von mancherlei in der physiologischen Literatur zerstreuten Notizen über diesen Gegenstand sind besonders zu erwähnen die Arbeiten von Traube[1]), v. Bezold[2]), Latschenberger und Deahna[3]), Grützner und Heidenhain[4]), Vulpian[5]), Boehm[6]), Gaskell[7]), Bernstein[8]), Kobert[9]), Waters[10]), Bowditch und Warren Ellis[11]) und Couty und Lacerda[12]), welche über verschiedene Seiten der Frage werthvolle Aufschlüsse gegeben haben.

Im Anschluss an physiologische Untersuchungen über die Innervation der Blutgefässe sind namentlich von Latschenberger und Deahna und Grützner und Heidenhain interessante Mittheilungen über die Curarewirkung gemacht worden. Erstere fanden, dass gewisse Curaresorten so auf die Circulation einwirkten, als ob sie Strychnin enthielten, und dass gegen die Anwendung anderer Curaresorten, welche die strychninähnliche Wirkung nicht zeigten, Kaninchen sich häufig so ausserordentlich empfindlich zeigten, dass, trotzdem die Muskelparalyse vollständig war und künstliche Respiration regelmässig unterhalten wurde, es doch unmöglich war, eine regelmässige Blutdruckcurve zu erhalten. Grützner und Heidenhain constatirten, dass 4 verschiedene Curaresorten in kleinen Dosen bei Kaninchen eine starke Erregbarkeitssteigerung des vasomotorischen Systems hervorriefen, so dass geringfügige Reizungen der Haut, wie Anblasen, Erschütterung der Unterlage u. dgl., von plötzlichen Blutdrucksteigerungen gefolgt waren, welche niemals bei nicht curarisirten Kaninchen auftraten.

Von mir selbst sind 37 Versuche an Kaninchen, Katzen und Hunden mit möglichst exacter Dosirung des reinen Curarins angestellt worden.

Bei intravenöser Injection belief sich die kleinste Curarindosis, welche Kaninchen complet lähmte, auf 0,0002 g pro 1 Kilo Körpergewicht. Doch schwindet unter künstlicher Respiration die Wirkung solch kleiner Dosen sehr rasch schon nach einigen Minuten. Nach Injection von 0,0003—0,0005 pro Kilo kehrten Reflexe und spontane Athmung nach 10—15 Minuten, nach 0,001 pro Kilo nach 20—30 Minuten und nach 0,002—0,005 pro Kilo nach 30—90 Minuten und später zurück. Schwache Convulsionen, kurz bevor die Muskellähmung voll-

ındig wird, treten bei Kaninchen gewöhnlich 15—20 Secunden nach m Beginn einer langsamen Injection von 0,001—0,002 g Curarin auf, d zwar auch dann, wenn schon vor Beginn der Injection mit der nstlichen Athmung begonnen wird. Man darf es hiernach für sehr ıhrscheinlich ansehen, dass diese Krämpfe durch die Wirkung des ftes auf das Rückenmark bedingt sind.

Die Einspritzung von Curarinlösungen in die Blutfässe, und zwar sowohl Venen als auch Arterien von ıninchen, Katzen un Hunden verursacht regelmässig n unmittelbares Sinken des Blutdrucks.

Wiederholte Injectionen während eines und desselben Versuches ben immer von Neuem dieselbe Wirkung.

Nach kleinen und mittleren Gaben (1—20fache Normalsis) ist der Abfall des Drucks vorübergehend und nach ½—10 nuten mindestens das ursprüngliche Druckniveau wieder erreicht. ese initiale Depression kann bei sehr langsam bewerkstelligter jection bei Kaninchen nur sehr gering sein und ist häufig von einer ırken Erhebung über die Norm gefolgt.

Nach sehr grossen Dosen (50—100facher Normaldosis) ist ɜ initiale Depression viel bedeutender, von längerer Dauer und s ursprüngliche Niveau wird gewöhnlich nicht mehr wieder erreicht.

Einige auf diese Verhältnisse bezügliche Versuchsergebnisse sind Tabelle I übersichtlich zusammengestellt. Ein mit Rücksicht auf e Kleinheit der angewandten Dosis besonders prägnantes Beispiel .atze) ist durch das Facsimile von Abschnitten der Originalcurve ranschaulicht (Fig. 1, Taf. I). Fig. 2 (Taf. I) zeigt die primäre Deession beim Kaninchen (das Nähere in der Tafelerklärung am Ende ɪr Abhandlung).

TABELLE I.

rsuchsthier	Dosis in g	Blutdruck in mm Hg bei Beginn der Injection	Niederster Druck nach der Injection	Maximaler Betrag der Druckherabsetzung	Zeitpunkt nach der Injection, in welchem das Maximum der Depression erreicht wurde	Zeitpunkt, in welchem d. Blutdruck wieder sein ursprüngliches Niveau erreichte
Katze	I. 0,001	176	42	134	2¾ Minuten	3 Minuten
	II. 0,002	156	122	34	40 Secunden	6 =
	III. 0,003	140	54	86	3 Minuten	10 =
Katze	I. 0,0015	164	120	44	2 =	10 =
	II. 0,0015	140	100	40	3 =	7 =
	III. 0,002	140	78	62	80 Secunden	14 =
	IV. 0,01	125	56	76	2 Minuten	9 =
Katze	I. 0,001	180	152	28	65 Secunden	5 =
	II. 0,0015	167	130	37	70 =	8 =
	III. 0,005	155	87	68	120 =	∞
	IV. 0,01	135	59	76	70 =	2 Minuten

Versuchsthier	Dosis in g	Blutdruck in mm Hg bei Beginn der Injection	Niederster Druck nach der Injection	Maximaler Betrag der Druckherabsetzung	Zeitpunkt nach der Injection, in welchem das Maximum der Depression erreicht wurde	Zeitpunkt, in welchem d. Blutdruck wieder sein ursprüngliches Niveau erreichte
Hund	I. 0,001	171	146	25	120 Secunden	4 Minuten
	II. 0,005	158	130	28	30 =	100 Secunden
	III. 0,01	203	100	103	80 =	∞ (164 mm)
Kaninchen	I. 0,001	125	Sehr unregelm. Schwankungen zwischen 96—146 mm			
	II. 0,002	121	Wiederum unregelmässige Schwankungen			
	III. 0,004	130	93	37	120 Secunden	8 Minuten
	IV. 0,005	142	81	61	60 =	5 =
	V. 0,004	143	75	68	60 =	∞ (130 mm)
	VI. 0,005	102	23	79	120 =	∞ (66 mm)

Weitere Untersuchungen bezüglich der Ursachen der initialen Depression haben ergeben:

1. dass dieselbe auch eintritt, wenn durch beiderseitige Vagusdurchschneidung oder durch Atropin der Einfluss des Hemmungssystems ausgeschlossen ist,

2. auch nach Elimination aller central-nervösen Einflüsse (Durchschneidung aller Herznerven, resp. Durschschneidung des Halsmarkes),

3. auch nach Lähmung, resp. starker Depression der centralen Reflexe durch Anwendung eines Narcoticums (Urethan).

Es bleibt sonach nichts Anderes übrig, als die primäre Blutdruckerniedrigung auf eine directe Einwirkung des Curarins auf die Peripherie des Gefässsystems — die Nerven oder Muskeln der Gefässe zurückzuführen.

Was die Pulsfrequenz betrifft, so geht beim Hunde die durch kleine Curarindosen verursachte primäre Depression mit deutlicher Pulsbeschleunigung einher.

Ein Hund von 4,24 Kilo erhielt 0,005 g Curarin durch die V. jugular. ext. Vor der Injection Mitteldruck 170, Puls 117 in 1 Minute. 2 Minuten nach der Injection Mitteldruck 159, Puls 139 in 1 Minute (Fig. 3, Taf. I).

Aehnliches hat Traube mit Curare beobachtet. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Verminderung des Vagustonus.

Bei Katzen ist im Gegentheil der Abfall des Drucks, besonders wenn er ein erheblicher ist, mit Pulsverlangsamung verbunden.

Katze von 2,32 Kilo. 0,001 g Curarin in die Ven. jugul. ext. Vor der Injection Mitteldruck 176, Puls 258 in 1 Minute. 2 Minuten nach der Injection Mitteldruck 42, Puls 171. 1 Minute später hatte mit dem Blutdruck auch die Pulsfrequenz ihre ursprüngliche Höhe wieder erreicht (Fig. 1, Taf. I).

Auch beim Kaninchen sinkt gewöhnlich mit dem Blutdrucke gleich auch die Pulsfrequenz (Fig. 4 u. 5, Taf. I).

Nach dem Abklingen der primären Depression stellt sich in der gel der Blutdruck wieder auf sein normales Niveau ein. Nur bei ninchen erfolgt sehr häufig auch nach kleinen Dosen secundäre eigerung des Druckes, welche unter Schwankungen 10—60 Minuten stehen bleiben kann (analoge Befunde erhielt v. Bezold mit rare).

Bei curarinisirten Hunden und Katzen ist daher die Blutdrucklscurve sehr regelmässig und durchaus frei von unvermittelten hwankungen, gleichviel ob grosse oder kleine Dosen zur Anwenng gekommen sind, während bei Kaninchen ein regelmässiger d constanter Verlauf der Curve nur nach grossen Dosen zu erarten ist.

Von besonderem Interesse ist die enorme Steigerung der Reflexregbarkeit des vasomotorischen Systems, welche bei Kaninchen auch rch kleine Dosen von Curarin regelmässig verursacht wird. 1 bis Minuten nach der Einverleibung einer solchen erfolgen nach den ringfügigsten Reizungen der Hautoberfläche des Thieres, durch ise Berührung, Anblasen oder Erschütterung des Tisches plötzliche, t sehr bedeutende Drucksteigerungen (um 30—78 mm innerhalb eniger Secunden), welche 1—5 Minuten lang anhalten. Aehnliche sitive Schwankungen treten indessen bisweilen auch ohne nacheisliche äussere Reize auf, wenn man Kaninchen durch wiederholte jection kleiner Dosen von 0,5—1 mg 1 Stunde lang im gelähmten ustande erhält. Diese Schwankungen sind es, welchen die Blutrückpulscurve des schwach curarinisirten Kaninchens ihre grosse nregelmässigkeit verdankt.

Bei nicht allzu hohem Ausgangsdruck wirken die soeben charakrisirten Reizungen zugleich — sei es direct oder indirect — auf das aguscentrum, indem sich parallel mit der Druckzunahme der Puls erlangsamt. Es ist bemerkenswerth, dass diese Vaguspulse zugleich it den durch die künstliche Athmung bedingten kleinen regelmäsgen Druckschwankungen verschwinden, sobald das Druckniveau ne bestimmte obere Grenze überstiegen hat, und beide wieder rückkehren, sobald die Spannung wieder unterhalb jener Grenze gelangt ist.

Es war z. B. 10 Secunden vor der Reizung der Druck 116; uls in 10 Secunden 30; 10 Secunden nach der Reizung der Druck 38; Puls in 10 Secunden 18.

Mit weiterem Ansteigen des Druckes wurde die Verlangsamung

geringer und schlug in eine Beschleunigung, bis auf 45 in 10 Secunden um, als der Druck 180 mm erreicht hatte (Fig. 6 u. 10, Taf. I).

In Tabelle II sind einige auf die Wirkung schwacher Hautreize bei curarinisirten Kaninchen bezügliche Daten zusammengestellt.

Tabelle II.

Versuchsnummer	Curarindosis in g	Blutdruck vor der Reizung in mm	Maximum des Druckes nach der Reizung in mm	Maximalbetrag der Drucksteigerung in mm	Zeitdauer vom Beginn der Reizung, innerhalb welcher das Maximum erreicht wurde	Zeitdauer, innerhalb welcher das Ausgangsniveau wieder erreicht wurde
III.	I. 0,001	146	174	28	4 Secunden	4 Minuten
	II. 0,002	142	186	44	7 =	2 =
	III. 0,004	132	174	42	10 =	∞
	IV. 0,005	134	144	10	6 =	1 Minute
	V. 0,004	100	112	12	6 =	20 Secunden
	VI. 0,005	66	Von nun an bleibt die Reizung wirkungslos			
IV.	I. 0,0005	96	172	76	3 Secunden	10 Minuten
	II. 0,001	100	158	58	4 =	15 =
		108	130	22	3 =	20 Secunden
	III. 0,001	80	90	10	5 =	4 =
		78	126	48	4 =	3 Minuten
V.	I. 0,0025	98	124	26	5 =	∞
		100	150	50	6 =	10 Minuten
		92	112	20	3 =	5 Secunden
		130	Keine Wirkung mehr			
	II. 0,003	99	109	10	3 =	5 =
		88	Keine Wirkung			
VI.	I. 0,0008	114	Während der ersten 12 Min. nach der Injection keine Wirkung der Reize			
		122	170	48	4 Secunden	5 Secunden
		132	182	52	14 =	60 =
VII.	I. 0,0005	116	158	42	5 =	4 Minuten
		(NB. Vagi vorher durchtrennt)				
	II. 0,0005	98	150	52	20 =	5 =
		100	160	60	9 =	6 =
XXXI.	I. 0,005	98	158	60	5 =	∞
		Nach vorheriger Injection von Atropin				

Die sonst während der Perioden der Reizwirkung auftretenden grossen Unregelmässigkeiten des Pulses verschwinden fast vollständig, wenn entweder beide Vagi durchtrennt worden sind, oder die Injection einer zur Vaguslähmung hinreichenden Atropindosis vorausgegangen ist; doch behalten auch unter diesen Voraussetzungen die schwachen Hautreize ihre blutdrucksteigernde Wirkung. Zur Illustration dieser Verhältnisse ist Fig. 7 (Taf. I) geeignet. Von den vier Abschnitten derselben ist *a* ein Stück der Curve vor der Reizung; *b* zeigt die zugleich mit der Blutdrucksteigerung infolge Anblasens des Thieres auftretenden Vaguspulse, welche in *c* nach weiterer Steigerung des Druckes seltener werden und in *d* nach Durchschneidung

ider Vagi vollständig verschwinden. Fig. 8 (Taf. I) zeigt, dass auch i einem vorher mit Atropin vergifteten Thiere die schwache Hautzung zwar exquisite Blutdrucksteigerung, aber keine Vaguspulse rursacht. Fig. 9 u. 10 (Taf. I) geben Beispiele von starken Vaguslsen, wie sie bei intacten Vagis durch Hautreize zugleich mit der uckzunahme hervorgerufen werden.

Die vasomotorischen Reflexkrämpfe können verhindert werden:

1. durch Anwendung grosser Curarindosen;

2. durch Narkotisirung des Kaninchens mit 0,5—1,0 g :ethan;

3. durch Durchschneidung des Halsmarks.

Die beschriebene Erscheinung ist demnach beim Kaninchen eine nz bestimmte Wirkung kleiner Curarindosen, übereinstimmend mit m, was Latschenberger und Deahna wahrgenommen und auf ·ychninhaltiges Curare bezogen haben, sowie auch mit den von rützner und Heidenhain erhaltenen und richtig gedeuteten Benden. Bei Hunden und Katzen konnte ich niemals etwas Aehn:hes beobachten.

Es ist bekannt, dass die hemmende Wirkung des Nervus vagus ırch Curare aufgehoben werden kann. Auch Curarin hat in Dosen ɔn ca. 0,005 g gewöhnlich diese Wirkung, wobei sich indessen Diffe:nzen bezüglich der Widerstandskraft der Vagusapparate bei ver:hiedenen Thieren ergaben. Der Vagus der Katze zeigt die grösste :mpfänglichkeit, geringere der des Hundes, die geringste der des ίaninchens, wenn man die zur Vaguslähmung erforderliche Dosis auf las Körpergewicht berechnet.

Nach Aufhebung der Hemmungswirkung bewirkt Vagusreizung uch bei mit Curarin vergifteten Katzen die von Boehm für das Curare nachgewiesene Beschleunigung des Pulses.

1. Katze. 0,0012 g Curarin, Puls vor der Reizung 63 in 20 Seunden.

Vagusreizung mit 65 mm Rollenabstand 30 Secunden lang.

Während und nach der Reizung betrug die Pulszahl in 20 Seunden:

I. 63. II. 73. III. **78.** IV. 69. V. 68.

2. **Katze.** 0,008 g Curarin, Puls vor der Reizung 56 in 20 Seınden.

Vagusreizung mit 60 mm Rollenabstand 40 Secunden lang.

Während und nach der Reizung betrug die Pulszahl in 20 Senden:

I. 56. II. 63. III. **70.** IV. 69. V. 63 (Fig. 11, Taf. I).

Bei allen von mir untersuchten Thieren trat die Erholung des N. vagus (Rückkehr der Hemmungswirkung bei der Reizung) früher ein, als die Erholung der Muskelnervenenden. Die periphere Reizung des Halssympathicus bewahrt ihre erweiternde Wirkung auf die Pupille beim Kaninchen auch nach sehr grossen Dosen (0,01—0,02 g) Curarin (vgl. Vulpian, II).

Der Darmkanal zeigt peristaltische Bewegungen auch noch nach den grössten Curarindosen. Die kräftige Peristaltik ist häufig durch die gelähmten Bauchdecken hindurch auf das Deutlichste wahrzunehmen. Da sie auch bei regelmässigem Fortgang der künstlichen Respiration zum Vorschein kommt, darf man sie vielleicht als die Folge einer spinalen Reizwirkung des Curarin auffassen.

Ist die Hemmungswirkung des Vagus durch eine die erforderliche Menge etwas übersteigende Curarindosis aufgehoben, so gelingt es noch, durch centrale Reizung des Depressor den Blutdruck zu erniedrigen.

Centrale Reizung des Ischiadicus und Suspension der künstlichen Athmung bewirken nach kleinen Curarindosen Blutdrucksteigerung (vorausgesetzt, dass der Druck nicht schon infolge der oben beschriebenen Einflüsse auf einer maximalen Höhe sich befindet). Wird die Dosis auf 0,01—0,03 g gesteigert, so wirken Ischiadicusreizung und Athmungssuspension nicht mehr auf den Blutdruck.

Hat man bei Kaninchen das Halsmark zwischen dem 3. und 4. Halswirbel durchschnitten und ungefähr die Normaldosis Curarin injicirt, so verursacht die Reizung der vasomotorischen Apparate des Rückenmarks durch zeitweilige Suspension der künstlichen Athmung eine oftmals sehr bedeutende Blutdrucksteigerung. Hautreize und centrale Ischiadicusreizung haben hier keinen sichtbaren Effect. Auch spontane Druckerhöhungen sah ich bei durchschnittenem Rückenmark niemals auftreten.

Kaninchen von 1,82 Kilo, 0,001 g Curarin. Mitteldruck nach der Rückenmarksdurchschneidung 30 mm. Infolge von Athmungssuspension von 70 Secunden Dauer steigt der Blutdruck auf 90 mm und bleibt längere Zeit auf dieser Höhe (Fig. 12, Taf. I).]

Bei completer Curarinlähmung (Hund, Katze) äussert sich die Thätigkeit der vasomotorischen Centra während der Athmungssuspension auch in dem Auftreten Traube-Hering'scher Wellen (Fig. 13 und 14, Taf. I).

Periphere Splanchnicusreizung ist von normaler Wirkung, wenn nur kleinere oder mittlere Curarindosen zur Wirkung gelangen. Nach Dosen von 0,01—0,04 g verliert auch der Splanchnicus seine Wirkung.

Noch grössere Dosen sind erforderlich, um die Wirkung der recten Rückenmarksreizung auf den Blutdruck aufzuheben.

In einer durch maximale Dosen bewirkten Periode niederen ruckes versagen also vollständig ihre Wirkung:

1. Hautreize;
2. centrale Ischiadicusreizung;
3. Suspension der künstlichen Athmung bis zum Eintritt des ·stickungstodes;
4. periphere Splanchnicusreizung;
5. directe Reizung des Rückenmarks mit dem Inductionsstrom.

Das Herz fährt inzwischen fort, vollständig regelmässig zu ar- ;iten und scheint überhaupt auch durch die allergrössten Curarin-)sen nicht direct beeinflusst zu werden.

Ist nun die starke Erniedrigung des Blutdrucks nach grossen aben Curarin verursacht durch centrale oder durch peripherische ähmung des vasomotorischen Systems?

Lähmung der Gefässmusculatur kann von vornherein ausgeschlos- en werden; denn intravenöse Injectionen von Bariumchlorid steigern ofort den Blutdruck, wenn derselbe auch stark herabgesetzt ist und lle anderen Reizungen ihre Wirkung versagen.

Der initiale Abfall des Blutdrucks nach kleinen und mittleren)osen ist offenbar verursacht durch eine vorübergehende Zunahme es Leitungswiderstandes in den Endapparaten der Vasoconstrictoren.)ieser Zustand scheint mir demjenigen sehr ähnlich zu sein, welcher uch in den willkürlichen Muskeln der definitiven Lähmung, d. h. er Aufhebung der Leitung zwischen den Nervenendapparaten und en Muskelfasern vorausgeht. Wie hier bei Abwesenheit intensiverer leize eine lähmungsartige Schwäche der spontanen Bewegungen be- teht, stärkere Reize aber noch kräftige Muskelactionen auszulösen ermögen, so verhält es sich auch in der Sphäre der Gefässinner- ation. Die jeder Curarininjection auf dem Fusse folgende Druck- bnahme zeigt die Abnahme des Gefässtonus an, bedingt durch die irecte Wirkung des Curarin auf die Endapparate der Gefässnerven. 'och auch hier vermögen irgend stärkere aus den vasomotorischen entralapparaten hervorbrechende Impulse den vermehrten Widerstand ı überwinden und den Blutdruck wieder bedeutend in die Höhe zu eiben. Der Effect jeder Curarininjection auf den Blutdruck hängt so wohl auch grossentheils von dem augenblicklichen Erregungs- stand der vasomotorischen Centra ab. In Experiment IX verur- chte z. B. die sehr allmähliche Injection von 0,001 g Curarin einen ;tigen Abfall des Blutdrucks von 130 auf 120 mm. Als nun bei

bereits voll entwickelter allgemeiner Lähmung auf den Pelz des Thieres geblasen wurde, stieg der Blutdruck fast plötzlich auf 172 mm, und die während dessen fortgesetzte Injection weiterer 4 mg Curarin vermochte bei der starken reflectorischen Erregung des Gefässnervensystems den Blutdruck nicht mehr zu erniedrigen. Wäre dieser Reiz und der durch ihn verursachte Reflextetanus der Gefässe vermieden worden, so hätte nach der Injection obiger Dosis eine sehr beträchtliche Blutdruckabnahme stattfinden müssen.

Die primäre Wirkung des Curarins auf die Gefässnerven schwindet (wenigstens nach kleineren und mittleren Dosen) rasch wieder, infolge der Vertheilung des Giftes im Körper, vielleicht aber auch dadurch, dass das Gift von denjenigen Organen, auf die es am stärksten und nachhaltigsten wirkt — den Nervenendapparaten der Willkürmuskeln — zum grössten Theil zurückgehalten und nur langsam wieder abgegeben wird.

Bei einer Katze bewirkte 0,001 g Curarin einen primären Abfall von 176 auf 42 mm innerhalb 2¾ Minuten. Einige Secunden später erhob sich spontan und ziemlich plötzlich der Druck wieder auf 140 und erreichte bald sein ursprüngliches Niveau wieder. Hier genügte offenbar die durch die central-nervöse Anämie bewirkte Erregung der vasomotorischen Centra, um die Widerstände zu überwinden, welche das Curarin in den peripheren Theilen des Gefässapparates gesetzt hatte.

Mit steigender Curarindosis wird auch die Zunahme des Widerstandes an der Peripherie bedeutender und nachhaltiger. Bei einem Kaninchen z. B. war nach 0,0015 g Curarin der Druck von 106 auf 90 mm gesunken. Directe Rückenmarksreizung steigerte ihn zwar sofort auf 190, aber eine in diesem Momente schnell ausgeführte Injection von 0,0085 g brachte sofort eine Erniedrigung auf 97 und eine weitere Injection von 0,015 g einen Abfall bis zu 50 mm zu Stande. Nun waren zunächst directe sowohl, wie reflectorische Reizungen der vasomotorischen Centra ohne Einfluss auf den Blutdruck. Als aber die directe Rückenmarksreizung bei vorsichtig abgestufter Steigerung der Reizstärke von 100 auf 60 mm Rollenabstand in regelmässigen Intervallen wiederholt wurde, begann der Blutdruck wieder allmählich anzusteigen und hatte nach einigen Minuten wieder 170 mm erreicht.

Ganz übereinstimmende Resultate haben sich bei zahlreichen, mit mannigfaltigen Modificationen angestellten Versuchen ergeben. Das Wesentliche dabei ist, dass

1. bei durch grosse Curarindosen stark erniedrigtem Blutdruck

zunächst weder directe, noch reflectorische Reizung der vasomotorischen Centra den Blutdruck zu steigern vermögen;

2. nach einiger Zeit aber, offenbar infolge allmählichen Schwindens der peripheren Wirkung auf die Gefässnerven, der Blutdruck von selbst wieder durch die tonische Thätigkeit der Centra auf ein höheres Niveau gehoben wird und gleichzeitig damit auch die Wirksamkeit directer und reflectorischer Reizungen sich einstellt.

Dieses Verhalten war auch bei den Splanchnicusreizungen schlagend darzulegen. Ich habe 4 solcher Versuche ausgeführt. 2mal wurde der N. splanchnicus im Thorax, 2mal im Abdomen unterhalb des Zwerchfells aufgesucht.

Vor der Curarininjection bewirkte z. B. die peripherische Reizung des Nerven präcis Drucksteigerungen von 20—30 mm. Nach der Injection von 0,02 g Curarin hatte die Reizung mit gleicher Stromstärke wie vorher so gut wie keinen Effect. Minute für Minute später nahmen die Reizeffecte wieder zu und betrugen in 5 aufeinanderfolgenden Reizungen 5, 7, 10, 15 und 20 mm.

Zu derselben Zeit aber, wo sich die Wirksamkeit der Splanchnicusreizung wieder einstellte, hob sich auch der Blutdruck spontan allmählich wieder, ein Zeichen, dass die Centra nicht gelähmt waren, aber auf die gelähmten Gefässe ebensowenig wie die Splanchnicusreizung wirken konnten, bis allmählich deren Erholung eintrat.

Man darf demnach wohl mit Sicherheit annehmen, dass das Curarin, wenn auch in viel schwächerem Grade, doch in derselben Weise auf die äusserste Peripherie der Gefässnerven wie auf diejenige der motorischen Nerven einwirkt, und dass diese Wirkung die einzige Ursache der Blutdruckerniedrigungen ist, welche, nach Maassgabe der Dosis an Stärke und Dauer schwankend, durch das Curarin hervorgerufen wird. Beim Kaninchen ist die Dosis, durch welche die vasomotorischen Nerven zeitweilig vollständig gelähmt werden, 100—300mal so gross wie diejenige, welche allgmeine Muskelparalyse hervorbringt.

Von Cl. Bernard, Eckhard u. A. wurden als häufige Wirkung des Curare auch Polyurie und Glykosurie beobachtet. Auch ich hatte bei meinen Blutdruckversuchen Gelegenheit, festzustellen, dass nach kleineren und mittleren Curarindosen periodenweise Zucker in dem reichlich secernirten Harn auftrat und im Anschluss an die heftigen vasomotorischen Reflexkrämpfe der Kaninchen sich auch

Albuminurie und Hämoglobinurie hinzugesellte. Weiter habe ich indessen diesen Punkt bis jetzt noch nicht zu verfolgen Gelegenheit gehabt.

Literaturverzeichniss.

1. Medicin. Centralbl. 1863. Nr. 5.
2. Untersuchungen über die Innervation des Herzens. 1863. II. Bd. S. 312.
3. Pflüger's Arch. XII. Bd. S. 159. 1876.
4. Ebenda. XVI. Bd. S. 54. 1878.
5. Leçons sur les substances toxiques. Paris 1882. p. 295, 301, 320, 326.
6. Dieses Archiv. IV. Bd. 1875.
7. Journ. of Physiolog. Vol. I. p. 273.
8. Pflüger's Archiv. XV. Bd. S. 599. 1877.
9. Dieses Archiv. XXII. Bd. S. 77. 1887.
10. Journ. of Physiolog. Vol. IV. p. 461. 1883.
11. Ibid. 1878—1879. p. 437.
12. Compt. rend. 1879. T. 89.

IV. Einige Notizen über die Wirkungen des Curins.

Im Jahre 1886 fand Boehm in verschiedenen Curaresorten ein neues Alkaloid, das er Curin nannte.

Dieser Körper zeigt auch in verhältnissmässig grossen Dosen keine merklichen Wirkungen auf die motorischen Nerven wie das Curarin, wohl aber beeinflusst er sowohl bei Fröschen, als auch bei Säugethieren die Herzthätigkeit.

Ich theile zunächst einige hierauf bezügliche Versuchsdata mit.

1. Versuch mit Curin I (aus Tubo-Curare).

Froschherz blossgelegt. 34—37 kräftige Schläge in der Minute.

3 h. 50 m. 0,004 g Curin subcutan.

3 h. 54 m. 40 Herzpulse in 1 Minute.

4 h. 2 m. Nochmals 0,004 g Curin.

4 h. 7 m. Ein Theil des Ventrikels an der Atrioventriculargrenze wird bei der Systole aneurysmenartig hervorgewulstet.

4 h. 14 m. Ventrikelsystole links und rechts ungleichzeitig, Peristaltik.

4 h. 17 m. Zeitweilige Herzstillstände. Systole sehr unregelmässig peristaltisch.

4 h. 21 m. Vorhöfe 44, Ventrikel 21 } Schläge in 1 Min. Zugleich mit dem Eintritte der Halbirung der Schlagzahl sind die Ventrikelsystolen wieder regelmässiger geworden.

4 h. 43 m. Vorhöfe 41, Ventrikel 20 } jetzt wieder Peristaltik.

Am folgenden Tage 10 h. — m. { Vorhöfe 24 Schläge, Ventrikel 12 " Peristaltik.

2. Versuch mit Curin II (aus sehr wirksamem Topfcurare dargestellt).

4 h. 20 m. Froschherz blossgel., 20 Schläge in 1 Min., 0,01 g Curin subc.
4 h. 35 m. = = 22 = = 1 = 0,01 g = =
4 h. 40 m. = = 24 = = 1 = 0,01 g = =
4 h. 50 m. = = 28 = 5 h. noch 0,017 g = =
5 h. 25 m. Diastole sehr kurz. Systole peristaltisch.
5 h. 30 m. Herzstillstand in Diastole. Zeitweilig schwache Bewegungen der Kammer.
5 h. 40 m. Atropin ohne Wirkung auf den Herzstillstand. Bis zum nächsten Tage ist Starre des Ventrikels eingetreten.

3. Versuch mit Curin II. Frosch (nicht aufgebunden. 50,0 g) erhält 0,01 g Curin subcutan um 10 h.

12 h. 30 m. Das Thier ist allmählich träge und schwerbeweglich geworden; tolerirt jetzt die Rückenlage.
Das Herz wird blossgelegt; stark ausgedehnt; Ventrikel macht 8, Vorhöfe 9 Schläge in 1 Minute.
1 h. 10 m. Ventrikel 4, Vorhöfe 8 Schläge in 1 Minute.
1 h. 20 m. = 2, = 2 = = 1 =
4 h. — m. Herzstillstand in Systole. Ischiadicus gut reizbar.

4. Versuch mit Curin II. Froschherz blossgelegt; 36 Schläge in 1 Minute.

4 h. 20 m. 0,005 g Curin subcutan.
5 h. 10 m. 38 Schläge in 1 Minute. Andeutung von Peristaltik.
5 h. 15 m. Starke Peristaltik.
6 h. 20 m. Vorhöfe 20, Ventrikel 10 Schläge in 1 Minute.

Wie die vorstehenden Versuche in Uebereinstimmung mit einer Reihe ähnlicher zeigen, verursacht also das Curin ähnliche Störungen der Thätigkeit des Froschherzens wie das Veratrin und die Gifte der Digitalingruppe.

Beim Kaninchen rief Curin nach subcutaner Injection bis zur Dosenhöhe von 0,2 g innerhalb einer Stunde keine merklichen Wirkungen hervor. Wohl aber traten charakteristische Veränderungen zu Tage, wenn ähnliche Dosen direct in eine Vene injicirt wurden.

Bei einem ersten Versuche erfolgte unmittelbar auf die intravenöse Injection von 0,24 g definitiver Herzstillstand und Tod. Im zweiten Versuche wurden 0,08 g in 4 ccm Wasser langsam in eine Vena saphena injicirt. Auch hier sank der Blutdruck plötzlich auf Null und das Thier starb. Am blossgelegten Herzen waren noch 14 Minuten lang unregelmässige Bewegungen zu constatiren.

Die Ergebnisse des dritten Versuchs mit kleineren Dosen sind nachstehend übersichtlich tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle III.

Nummer der Injection und Dosis	Blutdruck in mm vor der Injection	Minimum des Blutdrucks nach der Injection	Zeitraum vom Momente d. Inject. bis zum Eintritt des Minimums	Zeitraum bis zur Erholung des Blutdr.	Pulszahl in 20 Sec.	
					vor der Injection	nach der Injection
I. 0,02	87	67	50 Secunden	3 Min.	77	67
II. 0,02	86	53	35 „	$1^1/_4$ „	71	58
III. 0,04	86	36	70 „	5 „	61	37
IV. 0,06	85	32	60 „	8 „	55	30
V. 0,08	87	29	120 „	9 „	65	30
VI. 0,01	79	48	120 „	6 „	53	46

Hier wie auch in einigen anderen ähnlichen Versuchen folgte jeder Injection eine Abnahme des Blutdrucks und der Pulsfrequenz mit beträchtlicher Zunahme der Amplitude der Pulswelle.

Der Blutdruck erreichte gewöhnlich ziemlich rasch wieder sein ursprüngliches Niveau, während die Verlangsamung und Verstärkung des Pulses längere Zeit bestehen blieb.

Im fünften Versuche wurden vor der Vergiftung beide Vagi durchschnitten und künstliche Respiration eingeleitet. Nach Injection von 0,06 g Curin in die Vena saphena trat plötzlicher Herzstillstand ein, der aber durch einige schonende Compressionen des Thorax in der Herzgegend rasch wieder gehoben wurde. Es trat nun allmählich Steigerung des Blutdrucks über seine ursprüngliche Höhe von 100 mm bis auf 150 mm ein, während die sehr kräftigen und ausgiebigen Pulse zu 55 in 20 Secunden erfolgten. Peripherische Vagusreizung war von normaler Wirkung.

Endlich wurde in einem letzten Versuche das Thier vor der Curininjection mit Atropin vergiftet, um zu sehen, ob auch hier die Pulsverlangsamung eintreten würde. Die erste Injection von 0,02 g Curin verursachte sofort Herabsetzung der Pulszahl. Eine Viertelstunde später erfolgte auf die zweite Injection von 0,028 g Curin allmähliche Blutdrucksteigerung von 104—146 mm und Pulsverlangsamung von 279 auf 179 Schläge in der Minute, wiederum mit bedeutender Vergrösserung der Pulsexcursionen. Die dritte Injection von 0,03 g verursachte sofort Herzstillstand und Tod.

Die vorstehenden, allerdings noch in mancher Beziehung der Vervollständigung bedürftigen Angaben lassen es nicht mehr bezweifeln, dass dem Curin in grösseren Dosen die Wirkungen eines Herzgiftes zukommen. Indem ich die genauere Verfolgung dieses Gegenstandes weiteren Untersuchungen überlasse, möchte ich nur noch darauf aufmerksam machen, dass sich in der Literatur mehrfach Angaben über eigenthümliche Herzwirkungen von Curaresorten finden, welche nach

n eben Angeführten wohl mit Sicherheit als Curinwirkungen auf-
assen sein dürften.

Vulpian[1]) berichtet von Versuchen, wo Curare die Herzthätig-
t bei Fröschen zunächst in der Weise beeinflusste, dass die Vor-
'e doppelt so oft als die Kammern sich contrahirten und schliess-
ı das Herz (durch Lähmung der automatischen Ganglien) ganz
n Stillstand brachte. Das Gleiche ereignete sich mehrmals bei
rsuchen an Kaninchen und Hunden. Vulpian vermochte keine
klärung hierfür aufzufinden, da er für gewöhnlich keine Wirkung
; Curare auf die Herzthätigkeit constatiren konnte. Auch Couty
l Lacerda[2]), v. Bezold und Paul Bert[3]) bemerken, dass die
che Injection von Curarelösungen in eine Vene zuweilen die Herz-
tigkeit vermindern oder vollständig aufheben kann. Wie in dem
igen Abschnitte gezeigt worden ist, habe ich auch nach Injection
rmer Curarindosen in die Jugularvene niemals eine directe Herz-
kung constatiren können. Zweimal trat bei Kaninchen ca. 20 Mi-
en nach der Injection kleiner Curarindosen Herzstillstand ein,
r immer im Anschluss an eine so enorme Blutdrucksteigerung, dass
r die Herzlähmung wohl aus der Ueberanstrengung des Herzens
ch den reflectorischen Gefässtetanus resultirte.

Das Curin kommt, wie Boehm nachgewiesen hat, in verschie-
ien Curaresorten vor. Bei Experimenten, wo nur minimale Curare-
en angewandt werden, kommt die Wirkung des nur in stärkerer
sis wirksamen Curins für gewöhnlich nicht zur Geltung. Ueberall
r, wo, wie bei Säugethierversuchen, grössere Dosen des Pfeilgiftes
raucht werden, können durch die Anwesenheit des Curins grobe
ıler und Täuschungen entstehen.

Leider wissen wir noch nichts Näheres über die botanische Ab-
nmung der curinhaltigen Pfeilgiftsorten. Es ist aber wohl kaum
bezweifeln, dass verschiedene der südamerikanischen Strychnos-
len Herzgifte enthalten. Couty und Lacerda[4]) fanden, dass
Extract der brasilianischen Strychnos Gardnerii bei Warm-
tern Störung der Herzthätigkeit, Sinken des Blutdrucks und secun-
Lähmung des Respirationscentrums ohne eine merkliche Beein-
sung des peripherischen Nervmuskelapparates bewirkte. Dieselben
oren beobachteten ferner, dass das Extract von Strychnos tri-
nervia und einige nicht näher bezeichneten Curaresorten durch
:hen mit Wasser ihre ursprüngliche schwache curareähnliche,
mende Wirkung verlieren und dafür eine herzlähmende Wirkung
auschen, während bei anderen Curaresorten das Kochen mit
sser die Wirkung nicht alterirt.

Unter verschiedenen amerikanischen Strychnosrinden, welche ich nachträglich im Winter 1888/89 im pharmakologischen Laboratorium zu Edinburgh untersuchte, befand sich eine, welche angeblich von Strychnos toxifera stammend aus Antioguia in New-Granada nach London (Kew Gardens) geschickt worden war. Mr. Jackson war so freundlich, mir ein Präparat hiervon zur Verfügung zu stellen. Bei der näheren Untersuchung fand ich, dass die Rinde nicht mit den Beschreibungen übereinstimmte, welche für Strychnos toxifera existiren, wohl aber ziemlich genau mit den Angaben Planchon's über die Rinde von Strychnos Gubleri, welche Mr. Thirion 1887 aus Venezuela mitbrachte. Diese Strychnosart wird für die Stammpflanze des Curare des oberen Orinocodistricts angesehen, ist aber nach Planchon's Meinung nicht identisch mit dem „Bejuco de Mavacoure Humbold's und Bonpland's.

Bei einigen Versuchen mit dem wässrigen Extract dieser Rinde konnte ich nun keine eigentliche Curarewirkung nachweisen. Nach einigen Stunden erfolgte zwar Paralyse, aber offenbar infolge von Circulationsstörungen; denn das blossgelegte Herz war stark ausgedehnt und zeigte nur sehr schwache peristaltische Bewegungen.

Im Anschluss an diese Beobachtung erscheint es nicht ohne Interesse, darauf hinzuweisen, dass vor etwa 30 Jahren Hammond und Weir Mitchell[5]) von New-Granada unter dem Namen Cerroval und Vao zwei Pfeilgifte erhielten, welche ebenfalls Herzparalyse verursachten.

Literaturverzeichniss.

1. Leçons sur les substances toxiques. Paris 1882.
2. l. c. p. 698.
3. Compt. rend. 1879.
4. l. c. p. 1035.
5. American. journal of med. sc. Philadelphia 1859. Vol. XXXVIII.

Erklärung der Curven.

(Tafel I.)

Fig. 1. Abschnitte der Blutdruckcurve einer Katze. Die Zeitmarken auf der Abscisse entsprechen je 2 Secunden.

a) Normale Curve vor der Curarininjection. Mitteldruck 176 mm. Puls 86 in 20 Secunden.

b) Curvenabschnitt 50 Secunden nach der Injection von 0,001 g Curarin in die Vena jugularis. Beginn der künstlichen Respiration. Puls 68 in 20 Secunden.

c) Curvenabschnitt 2 Minuten nach der Injection. Puls 57 in 20 Se- ıden.

d) Curvenabschnitt 3 Minuten nach der Injection. Plötzlicher Wiederanstieg ı Blutdrucks.

Fig. 2. Abschnitt der Blutdruckcurve eines Kaninchens (Zeitmarken wie Fig. 1). Blutdruckerniedrigung infolge einer Injection von 5 mg Curarin.

Fig. 3. Abschnitte der Blutdruckcurve eines Hundes von 4,24 Kilo. Die itmarken der Abscisse entsprechen je 1 Secunde.

a) Curvenstück 2 Minuten vor der Injection von 0,005 g Curarin. Mittel- ıck 170 (in der Figur ist die Ordinate der Raumersparniss wegen verkürzt). ls 39 in 20 Secunden.

b) Curvenstück 2 Minuten nach der Injection: Mitteldruck 159. Puls 46.

Fig. 4. Abschnitte der Blutdruckcurve eines Kaninchens. Zeitmarken = 2 Se- nden. Ordinate verkürzt.

a) Curvenstück 20 Secunden vor der Injection von 0,001 g Curarin. Puls 76 20 Secunden.

b) Curvenstück 20 Secunden nach der Injection. Puls 34 in 20 Secunden.

Fig. 5. Abschnitt der Blutdruckcurve eines Kaninchens (Zeitmarken = 2 Se- nden). Ordinate verkürzt, das Verhalten von Blutdruck und Puls vor und nach r Curarininjection veranschaulichend.

Vor der Injection Mitteldruck 102—105. Puls 80 in 20 Secunden.

Von α—β (Periode von ca. 30 Secunden) langsame Injection von 0,0025 g ırarin. Der Puls sinkt nach der Injection auf 24 in 20 Secunden und steigt ınn allmählich wieder auf 44, 61, 90 in 20 Secunden. Bei γ beginnt die künst- che Respiration. δ leichte Berührung der Haut verursacht rasche Blutdruck- eigerung.

Fig. 6. Abschnitt der Blutdruckcurve eines Kaninchens. Zeitmarken = 2 Se- unden, Ordinate verkürzt. Bei α leichte Reizung durch Erschütterung des 'isches.

Fig. 7. Abschnitte der Blutdruckcurve eines Kaninchens. Zeitmarken = 1 Se- unde. Ordinate verkürzt. 0,002 g Curarin.

Das Weitere über a, b, c, d s. im Text S. 26.

Fig. 8. Abschnitte der Blutdruckcurve eines zuerst mit Atropin, sonach ıit 5 mg Curarin vergifteten Kaninchens. Zeitmarken = 1 Secunde. Bei α leichte leizung durch Anblasen der Bauchhaut.

Fig. 9. Abschnitt der Blutdruckcurve eines Kaninchens. Zeitmarken = 2 Se- unden. Bei α Reizung durch Anblasen der Haut. 0,001 g Curarin.

Fig 10. Wie in Fig. 9.

Fig. 11. Abschnitt der Blutdruckcurve einer Katze. Zeitmarke = 2 Secun- ın. Ordinate verkürzt. Von α—β (40 Secunden) Reizung des rechten N. vagus it 60 mm Rollenabstand (8 mg Curarin).

Fig. 12. Abschnitt der Blutdruckcurve eines Kaninchens von 1,820 Kilo. ıitmarken = 2 Secunden. Originalordinate. Rückenmark vorher vollständig rchschnitten. 0,001 g Curarin. Von α—β (70 Secunden) Suspension der künst- hen Respiration.

Fig. 13. Abschnitt der Blutdruckcurve eines Hundes. Zeitmarken = 1 Secunde. Ordinate verkürzt. 0,016 g Curarin. Von $\alpha-\beta$ Suspension der künstlichen Respiration. Traube-Hering'sche Wellen.

Fig. 14. Abschnitt der Blutdruckcurve einer Katze. Zeitmarken = 2 Secunden. Ordinate verkürzt. Von $\alpha-\beta$ Suspension der künstlichen Respiration. 0,007 g Curarin.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber Kalkablagerungen in den Nieren.

Von

Dr. J. Neuberger.

In meiner Abhandlung über die „Sublimatniere“ [1]) sprach ich die Ansicht aus, dass **Kalkablagerungen in den Nieren kein charakteristisches Merkmal für die Sublimatintoxication seien**, da auch bei manchen anderen Intoxicationsnephritiden gleichartige Befunde zu verzeichnen sind.

Es drängte sich mir nun die Frage auf, ob die nach Einverleibung anderer Agentien, sowie die durch zeitweiligen Nierenarterienverschluss beobachteten Verkalkungen des Harnkanälchenepithels in jeder Hinsicht die gleichen wären wie die durch Sublimatvergiftung hervorgerufenen, oder ob nicht etwa sowohl in Bezug auf die Quantität, als auch Qualität der Kalkablagerungen Differenzirungen vorkämen, eine Frage, die um so mehr zur Erledigung aufforderte, als bisher überhaupt diesen Veränderungen recht wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Die zahlreichen Thierversuche, die ich nun zur Lösung dieser Frage im hiesigen pharmakologischen Institut anstellte, bestätigten zum Theil den Befund anderer Autoren, förderten aber zum Theil neue noch unbekannte Thatsachen zu Tage, so dass eine kurze Mittheilung der Hauptergebnisse derselben geboten erscheint.

Meine ersten Untersuchungen erstreckten sich auf die durch Aloïn und Bismuthum subnitricum hervorgerufenen Verkalkungsprocesse in den Nieren. Bei der Aloïnvergiftung hat bisher nur Gottschalk [2])

---

1) Ueber die Wirkung des Sublimats auf die Niere beim Menschen und beim Thiere. Ziegler's Beiträge. VI. Bd. 1889.

2) Ueber die Einwirkung des Aloïns auf den Körper, speciell auf die Nieren. Inaugural-Dissertation. Leipzig 1882.

derartige Nierenveränderungen aufgefunden, und über die nach Vergiftung mit Bismuthum subnitricum erfolgende Kalkablagerung in diesem Organe liegt zur Zeit nur eine einzige Veröffentlichung von Langhans[1]) vor. Hinsichtlich der Aloïnvergiftung ist zu bemerken, dass Mürset[2]), der später als Gottschalk den gleichen Gegenstand bearbeitete und zahlreiche Thierversuche anstellte, der Verkalkungen keine Erwähnung thut.

In den Nieren sämmtlicher Thiere, die von mir durch Aloïn und Bismuthum subnitricum vergiftet wurden, liessen sich Kalkablagerungen nachweisen.

Während dieselben in den Fällen, (Fall II der Aloïn-, Fall I der Bism. subn.- Vergiftung), in denen die Thiere nur kurze Zeit am Leben geblieben und die Dosis des einverleibten Mittels geringer war, nur in schwachem Grade im Nierengewebe auftraten, waren sie in den übrigen Fällen so hochgradig, dass sie selbst schon makroskopisch als helle, weisse Streifen in der Rinde sichtbar waren.

Die Kalkabscheidungen sind in jeder Hinsicht die gleichen wie bei der Sublimatintoxication.

In ungefärbten Nierenschnitten traten die Kalksalze, theils als dunkle schwarze, feinkörnige, theils als krystallähnlich glänzende Masse hervor, die zumeist eine cylinderförmige, das Harnkanälchen ganz ausfüllende Anordnung aufweist.

Diese sogenannten „Kalkcylinder“ sind von verschiedener Länge und durch Quer- und Längsleisten getheilt; die grössten Kalkcylinder waren in den Aloïnnieren vorhanden.

Sehr häufig finden sich in ein und demselben Kalkcylinder die beiden der Farbe und dem Glanze nach sehr verschiedenartigen Kalkarten, der schwarze nicht glänzende und der helle mit mineralischem Glanze behaftete, und zwar oft in der Weise vertheilt, dass die glänzenden Kalkmassen die Mitte, die dunkeln hingegen die Randpartien des Cylinders einnehmen.

Auffallend sind ferner noch kleine schwarze Partikelchen, die zumeist zerstreut in der Mitte des Kalkcylinders zwischen den hellen krystallenen Kalkpartien auftreten und sich nur durch ihre ganz intensive schwarze Färbung von den dunkeln Kalkmassen am Rande des Cylinders unterscheiden.

Manchmal sind diese kleinen Massen, die, was aus der Reaction

1) Pathologisch-anatomische Befunde bei mit Bismuthum subnitricum vergifteten Thieren. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. XXII. Bd. 1885.

2) Untersuchungen über Intoxicationsnephritis (Aloïn und Oxalsäure). Dieses Archiv. XIX. Bd. 1885.

mit Säuren hervorgeht, auch aus Kalkverbindungen bestehen, zu grossen Klumpen zusammengesintert und nehmen die Mitte des Kalkcylinders ein. Die Kalkmassen verschwinden langsam nach der Einwirkung von Essigsäure, schneller nach der Berührung mit verdünnter Salzsäure und verdünnter Schwefelsäure (Aufteten von Gypskrystallen), wobei bisweilen Gasblasen sich entwickeln, ein Zeichen dafür, dass es sich wohl um ein Gemenge von phosphorsaurem und kohlensaurem Kalk handelt.

Ganz besonders waren die gewundenen Rindenkanälchen von diesen Veränderungen betroffen, die geraden Harnkanälchen hingegen in geringerem Maasse afficirt. Die Glomeruli waren stets frei von Kalkablagerungen, doch zeigte sich nicht selten neben der Verkalkung des abgehenden Harnkanälchens auch ein Theil der Bowman'schen Kapsel von dem gleichen Process ergriffen.

Alle diese näher ausgeführten Einzelheiten stimmen mit den Kalkablagerungen bei der Sublimatintoxication überein.

Auch die Färbung mit verdünnter Hämatoxylinlösung nach Grenacher giebt in den Präparaten von Aloïn- und Bismuth. subnitr.-Nieren das gleiche Bild wie bei den Sublimatnieren. Die schwarzen, dunkeln Kalkmassen nämlich, die zumeist die Randpartien des Kalkcylinders, wie erwähnt, occupiren, nehmen eine von der mattblauen Färbung des übrigen Nierengewebes sich deutlich abhebende röthlichbraune Farbennüance an, der krystallglänzende Kalk hingegen bleibt ungefärbt.

Den Contrast zwischen dem nicht färbbaren hellen und den einen rötlichbraunen Farbenton annehmenden übrigen Kalkmassen habe ich auf eine mehr oder minder stärkere Dichte des abgelagerten Kalkes und dadurch bedingte verschiedenartige Lichtbrechung zurückführen zu können geglaubt und dieser Ansicht auch in meiner Abhandlung über die Sublimatniere Ausdruck verliehen. Es ist nun aber auch möglich, dass ein Theil des Kalkes, worauf Herr Prof. Dr. Boehm mich aufmerksam machte, mit organischer Substanz verbunden und aus diesem Grunde der Färbung zugänglich ist.

Hinsichtlich der ganz prägnante Bilder zeigenden Hämatoxylinfärbungsmethode soll noch hinzugefügt werden, dass schon Gottschalk vermittelst der Doppelfärbung mit Pikrocarmin und Gentianaviolett eine bestimmte Farbenreaction der mit Kalk imprägnirten Schnitte aus Aloïnnieren nachgewiesen hat. Er sagt hierüber Folgendes aus: „So erscheinen, während die unveränderten Epithelien gelbroth mit intensiv blauen Kernen gefärbt sind, die verkalkten Partien dunkelroth bis violett mit mineralischem Glanze.“

Was den Vorgang der Verkalkung selbst anbetrifft, so dürfte auch in diesem Punkte zwischen Aloïn-, Bismuthum subnitricum- und Sublimatintoxication Gleichartigkeit vorherrschen, indem die Einverleibung jeder einzelnen dieser Substanzen Nekrose eines Theils des Harnkanälchenepithels hervorruft, und erst dann secundär in die nekrotischen und oft zu Cylindern confluirten Epithelien sich Kalksalze, die wahrscheinlich aus dem Blute stammen, niederschlagen. Untersuchungen hierüber sind von mir nicht angestellt worden.

Die Thierversuche, die sich möglichst genau an die von Gottschalk und Langhans ausgeführten anlehnen, mögen der Controle halber hier kurz angeführt werden.

Aloïn.[1])

I. Grosses Kaninchen, erhält am 19. Mai 0,3 g und am 22. Mai 0,2 g Aloïn subcutan injicirt. Das Thier wird am 24. Mai früh todt aufgefunden.

II. Einem ausgewachsenen Kaninchen werden 0,35 g Aloïn subcutan injicirt. Dasselbe wird nach 50 Stunden getödtet.

III. Grosses Kaninchen, erhält 0,4 g Aloïn subcutan und wird nach 3 Tagen getödtet.

Bismuthum subnitricum.

I. Einem kleinen Klaninchen werden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 5,0 g einer wässrigen 20proc. Bismuth. subn. -Mischung subcutan injicirt. Das Kaninchen stirbt am Tage nach der letzten Injection.

II. Grosses Kaninchen, in gleicher Weise wie I behandelt, wird am 7. Tage nach der ersten Injection getödtet.

III. Einem erwachsenen Kaninchen werden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 10,0 g der gleichen Mischung subcutan injicirt. Dasselbe wird am 7. Tage nach der ersten Injection getödtet.

Ganz besondere Sorgfalt verwandte ich auf das experimentelle Studium der Phosphorvergiftung, da erst in jüngster Zeit von A. Paltauf[2]) zwei Fälle dieser Intoxication am Menschen beschrieben worden sind, in denen die Marksubstanz der Niere reichliche Kalkablagerungen, „Phosphatinfarcte“, die sich makroskopisch als gelbliche Streifen hervorhoben, aufwies.

Diese Verkalkungen waren, wie ich mich selbst überzeugt habe, ganz identisch mit den von mir bei Sublimatintoxication beobachteten.

1) Die Aloïnlösung wurde, wie bei Gottschalk, jedesmal vor der Anwendung ungefähr auf Körpertemperatur erwärmt.

2) Ueber Phosphorvergiftung. Wien. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 25.

Nun haben aber Ziegler und Obolonsky[1]), wie aus ihrer wa zur gleichen Zeit wie die Arbeit Paltauf's veröffentlichten handlung hervorgeht, nur fettige Degeneration der Epithelien der ıbuli contorti und in schwächerem Grade der Tubuli recti in den ieren an Phosphor zu Grunde gegangener Thiere beobachtet, hingen nichts von Kalkablagerungen erwähnt. Trotzdem nahm ich die ersuche in gleicher Richtung wieder auf, da, wie Paltauf angiebt, e Kalkablagerungen „erst bei genauerem Zusehen erkennbar, leicht ersehbar und wohl auch übersehen worden sind".

Ich habe nun in der That in einigen Fällen von Thieren, die r Einverleibung von Phosphor erlegen waren, in den Nieren Kalklagerungen vorgefunden, welche in jeder Weise mit dem Kalkgeenge, das bei Sublimat-, Aloïn- und Wismuthvergiftung einen beständgen Nierenbefund darbietet, übereinstimmen (Hämatoxylinfärbung, iurereactionen), aber in bedeutend geringerer Menge vorhanden ist, dass einerseits das überhaupt nur seltene Auftreten von Kalk bei osphorintoxication, andererseits die viel schwächere Intensität des rkalkungsprocesses diese Vergiftung von den anderen oben erähnten unterscheidet. Von den zahlreichen und auf die vielfältigste eise angestellten Thierversuchen mögen hier nur diejenigen Raum den, in denen sich Kalk nachweisen liess. Es sind dieses folgende:

Fall III. Grosses Kaninchen, bekommt am 28. Mai eine Pille zu 005 g Phosphor per os, am 29. Mai und 1. Juni je eine Pille zu 0,0025 g osphor. Das Thier stirbt in der Nacht vom 1. zum 2. Juni.

Fall VI. Kleiner ausgewachsener Hund. Am 7., 11. und 24. Juni eine Pille zu 0,0025 g, am 5. und 12. Juli je eine Pille zu 0,005 g, 13. und 15. Juli je eine Pille zu 0,0025 g, am 16. Juli kann das ier sich nicht mehr aufrichten und wird daher getödtet.

Fall VII. Grosse Katze, erhält am 10. Juli eine Pille zu 0,005 g osphor, am 12. und 13. Juli je eine Pille zu 0,0025 g; am 17. Juli bemmt das Thier 2 ccm concentrirtes Phosphoröl subcutan injicirt. Am . Juli wird das Thier todt aufgefunden.

Fall VIII. Junge Katze. Am 11., 13. und 16. Juli je 0,0025 g Phosor als Pillen verabreicht, am 23. Juli 1 ccm Phosphoröl subcutan icirt. Die Katze stirbt am folgenden Abend.

Fall XIII. Grosses Kaninchen, erhält am 23. August eine aus den itzen von 15 Streichhölzern und Milch bereitete Phosphormischung vertelst eines elastischen Bougies in den Magen eingegossen. Am 15. Aust Nachmittags wird das in Agone sich befindende Thier getödtet.

---

1) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arseniks und des osphors auf die Leber und die Nieren. Beiträge zur pathol. Anat. u. Physiol. von egler und Nauwerk. II. Bd. 3. Heft. 1888.

Fall XVII. Grosses Kaninchen, bekommt eine aus 20 Streichhölzern bereitete Mischung per os und wird nach 3 Tagen getödtet.

Makroskopisch habe ich niemals helle, weissliche Kalkstreifen wahrnehmen können, dazu sind auch die Kalkablagerungen zu unbedeutend.

Ihr Sitz ist ein sehr variabler. Während in den Fällen VIII, XIII XVII ausschliesslich die Corticalis, und zwar zumeist die subcapsulären Gebiete derselben von dieser Veränderung in geringem Grade ergriffen sind und im Falle VIII schon stärkere Kalkcylinder an der gleichen Stätte vorkommen, die sich bei der Hämatoxylinfärbung vollständig röthlichbraun färbt und keinen krystallhellen unfärbbaren Kalk in sich birgt, findet man in den Fällen III und VI die Harnkanälchen der Medullarsubstanz mit kleineren und grösseren Kalkcylindern besetzt. Im Falle VI ist auch die Rinde nicht frei von Kalksalzen, im Falle III hingegen sieht man dieselben nur im Mark.

Weiterhin bin ich nun im Stande, den oben angeführten Fällen noch einen Fall von Phosphorintoxication beim Menschen anzureihen, in dem ich Kalk nachwies, und somit die bisher durch Paltauf in der Literatur bekannt gegebenen 2 Fälle um einen neuen dritten zu bereichern.

Der Fall betraf die 21 jährige Dienstmagd L. Pf. aus Arnstadt, welche am 14. September den Phosphor von 6 Bündelchen Streichhölzern in kochendem Wasser aufgelöst und in 2 Portionen getrunken hatte. Hierauf trat Erbrechen ein. Gegen Abend nahm sie noch 5 g Kleesalz zu sich, worauf wiederum Erbrechen erfolgte. Am 18. September kam sie ins Krankenhaus, wo am 19. September der Exitus letalis eintrat. Die Section ergab fettige Degeneration der Leber und Nieren.

Die mikroskopische Untersuchung ergab in der Marksubstanz der Nieren eine in den einzelnen Schnitten verschieden starke Ablagerung von Kalksalzen, welche bald in kleinen Klumpen vereinzelt, bald zu Cylindern zusammengeschmolzen vorkamen und sich nicht in die Grenzschicht und Rinde hinein erstreckten. Der Rand der Kalkcylinder wies bei der Hämatoxylinfärbung die bestimmte röthlichbraune Farbennüance auf, während die Mitte zumeist mineralischen Glanz zeigte. Da sich der Kalk in Essigsäure auflöste, so konnte es sich nicht um oxalsauren Kalk handeln, an den man wegen der Einverleibung des Kleesalzes im vorliegenden Falle denken musste. Es mag noch angedeutet werden, dass die Kalkablagerungen in unserem Falle hinsichtlich ihrer Intensität weit hinter den in den Fällen Paltauf's beobachteten zurückstanden.

Nächst der Phosphorintoxication untersuchte ich die Wirkung des

eutralen chromsauren Kali auf die Nieren. Ich stellte folgende Versuche an:

I. Ein erwachsenes Kaninchen erhält am 14. Juli 2 Pravaz'sche pritzen einer 5 proc. Lösung von neutralem chromsauren Kali subcutan ıjicirt. Das Thier lebt etwa 36 Stunden.

II. Grosses Kaninchen, bekommt am 12. und 16. Juli je eine Spritze erselben Lösung, am 17. Juli eine 1/2 Spritze subcutan injicirt. Der 'od des Thieres erfolgt am 18. Juli.

III. Grosse Katze, am 17. Juli 3 Pravaz'sche Spritzen der Lösung, m 18. Juli ist das Thier verendet.

IV. Grosses Kaninchen, erhält 2 Tage hinter einander je eine Spritze erselben Lösung. Der Tod tritt am Tage nach der zweiten Injection ein.

V. Kleines Kaninchen, erhält an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je ine 1/2 Pravaz'sche Spritze der Lösung. Das Thier wird am 2. Tage ach der letzten Injection todt aufgefunden.

In ganz auffälliger Weise finden sich im Falle I dieser Versuche ;alkablagerungen vor, die fast ausschliesslich auf die Marksubstanz eschränkt sind und zum Theil schon recht ansehnliche Kalkcylinder, ber ohne mineralischen Glanz bilden. Auch in den Fällen IV und V eigen sich Kalksalze, die aber nur in geringem Maasse nekrotische 'pithelien der Rinde incrustiren, während die Fälle II und III ganz :ei davon sind. Dass durch neutrales chromsaures Kali Verkalkungsrocesse in den Nieren hervorgerufen werden, geht schon aus den ıngaben von Kabierske[1]) hervor, der auch in einem Falle diese 'eränderungen wahrgenommen hat.

Ich bin daher geneigt, die Vergiftung durch neutrales chromaures Kali hinsichtlich der Stärke der auftretenden Kalkablageıngen auf eine Linie zu stellen mit der Phosphorintoxication nd anzunehmen, dass noch manche andere Agentien einen ähnlichen 'rocess in den Nieren hervorrufen. Wenigstens habe ich in einigen lieren von an Arsenik und Veratrin zu Grunde gegangenen Thieren eringe Mengen von Kalksalzen vorgefunden, hingegen konnte ich bei ·lycerinvergiftung, bei welcher bisher nur Afanassiew[2]) Kalkblagerungen entdeckt hat, einen gleichen Befund nicht erhalten. Aber icht nur Substanzen, welche durch ihre Ausscheidung eine Reizung es Nierengewebes bedingen, führen zu Verkalkungsprocessen in den lieren, gewiss haben noch manche andere Momente eine gleiche Virkungsweise. So fiel es mir auf, dass bisweilen schon eines ıeiner angeblich gesunden Thiere, welches des Studiums der normalen

1) Die Chromniere. Breslauer Inaugural-Dissertation. 1880.

2) Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nieren und der eber bei einigen mit Hämoglobinurie oder Icterus verbundenen Vergiftungen. irchow's Archiv. 98. Bd. 1884.

Thierniere und des Vergleiches mit pathologischen Nieren halber getödtet wurde, Kalksalze, allerdings in verschwindend geringer Menge aufwies.

Der Vollständigkeit halber zog ich auch die Oxalsäurevergiftung ins Bereich meiner Untersuchung, obwohl dieselbe schon seit Langem in gründlicher Weise, insbesondere durch Kobert und Küssner[1]), R. Koch[2]) und A. Fränkel[3]) erforscht ist. Von den 4 von mir ausgeführten Versuchen liess sich der erste nicht verwerthen, da das Thier der zu hohen Dosis des injicirten Giftes halber schon nach ganz kurzer Zeit zu Grunde ging, im zweiten Falle, in dem das Versuchsthier einige Tage lebte, die injicirte Gesammtmenge der Oxalsäure aber sehr gering war; es fand sich hochgradige Nekrose des Epithels der gewundenen und geraden Harnkanälchen und der Glomeruli ohne Kalkablagerungen. Die Fälle III und IV, welche ich hier kurz skizziren will, wiesen ganz enorme Verkalkungsprocesse in den Nieren auf.

Fall III. Erwachsenes Kaninchen, erhält am 16. September 0,1 g Oxalsäure subcutan injicirt, am folgenden Tage 0,15 g, am 22. September 0,2 g. Das Thier stirbt am 24. September.

Fall IV. Grosses Kaninchen, bekommt am 27. September 0,2 g Oxalsäure subcutan injicirt, am 29. September 0,3 g, am 30. September erfolgt der Tod des Thieres.

Die Kalksalze nahmen in beiden Fällen besonders die Rindensubstanz ein, verschonten aber auch das Mark nicht. Sowohl die gewundenen Harnkanälchen, als auch die Tubuli recti waren von diesem Process ergriffen, die Glomeruli und Gefässe hingegen frei davon. Die Kalksalze waren so dicht und zahlreich im Nierengewebe, dass, wie Kobert und Küssner anführen, es aussah, „als ob die Kanälchen damit ausgegossen wären“. Die chemische Reaction bewies, dass das Salz oxalsaures Calcium war, denn in Salzsäure löste es sich sehr schnell und ohne Blasenentwicklung, während Essigsäure es nicht aufzulösen vermochte.

Die Kalkmassen, welche in ungefärbten Präparaten ganz und gar mit mineralischem Glanze behaftet waren und keine dunkeln Partien besassen, wie der Kalk in den Sublimat- und den übrigen oben besprochenen Nieren, zeigten ganz bestimmte Krystallformen.[4])

---

1) Die experimentelle Wirkung der Oxalsäure. Virchow's Archiv. 78. Bd. 1879.

2) Ueber die Wirkung der Oxalate auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 153.

3) Ueber Oxalsäurevergiftung. Zeitschr. f. klin. Med. II. Bd. 1881.

4) Ultzmann, Die Harnconcretionen des Menschen und die Ursachen ihrer Entstehung. 1882. Taf. 8 u. 9.

Ganz besonders fielen sphäroide und sanduhrförmige Formen auf (Dumbells), daneben zeigten sich quadratische Säulen mit pyramidalen Endflächen, auch oft in Büscheln angeordnete Nadeln, die, was auch Kobert und Küssner erwähnen, Tyrosinkrystallen ähneln, Quadratoctaëder (Briefcouvertform) hingegen waren nicht sichtbar.

Ein auffallender Befund, der namentlich in forensischer Hinsicht von einiger Tragweite sein dürfte, bot sich bei der Färbung derartiger Nierenschnitte mit Grenacher'scher Hämatoxylinlösung dar.

Der oxalsaure Kalk nämlich färbt sich gar nicht, vielmehr tritt sein heller mineralischer, etwas grünlich schillernder Glanz neben der bläulichen Farbe des übrigen Nierenparenchyms deutlich in den Vordergrund.

Es ist somit nicht nur durch die chemische Reaction, sondern auch durch die Färbung mit verdünntem Hämatoxylin ein Unterscheidungsmerkmal zwischen der Oxalsäureintoxication und allen übrigen bereits besprochenen, mit Kalkablagerungen in den Nieren verbundenen Vergiftungen gegeben.

Hinsichtlich der Frage, ob die Kalksalze die Epithelien incrustiren, oder ob sie frei im Lumen liegen, ist mir schon der geringen Anzahl von Versuchen halber, die ich angestellt habe, ebenso wie allen anderen Autoren, die dieselbe aufgeworfen, eine Entscheidung unmöglich.

Eine sehr gute Abbildung der Kalkniere eines mit Oxalsäure vergifteten Thieres findet sich bei Fränkel.

Wie ich schon in der Einleitung hervorhob, richtete ich mein Augenmerk nicht nur auf die durch die Einwirkung toxischer Mittel in den Nieren sich bildenden Verkalkungen, sondern auch auf die durch einen operativen Eingriff, durch die zeitweilige Nierenarterienunterbindung, wie insbesondere Litten[1]) und später v. Werra[2]) nachgewiesen haben, sich bildenden gleichen Veränderungen.

In allen drei Fällen, in denen ich die Nierenarterien erwachsener Kaninchen auf Leder zeitweilig unterband, konnte ich Kalk auffinden.

Im ersten Falle tödtete ich das Thier drei Tage nach stattgefundener zweistündiger Arterienunterbindung, im zweiten Falle, wo die Arteria renalis eine Stunde auf Leder unterbunden war, wurde das Thier am fünften Tage nach der Operation, und im dritten Falle

1) Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct und über die Einwirkung arterieller Anämie auf das lebende Gewebe. Zeitschr. f. klin. Med. I. Bd. 1881.

2) Ueber die Folgen des vorübergehenden und dauernden Verschlusses der Nierenarterie. Virchow's Archiv. 88. Bd. 1882.

wurde das Thier nach vorausgegangener einundeinhalbstündiger Ligatur am vierten Tage getödtet.

Der nach zeitweiliger Nierenarterienunterbindung abgelagerte Kalk in den gewundenen und geraden Harnkanälchenepithelien ist vollständig der gleiche, wie der bei Sublimatintoxication und den ähnlich wirkenden anderen Intoxicationsnephritiden sich bildende und besteht aus einem Gemenge von kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk. Um Wiederholungen zu vermeiden, unterlasse ich eine weitere Schilderung der Verkalkungsprocesse, wie sie sich in den einzelnen Fällen vorfanden.

Litten hatte besonders seine Nierenpräparate mit Carmin und neutralem oder alkalischem Indigocarmin gefärbt und dabei ganz bestimmte Bilder vorgefunden, die sich aber an Sublimatnierenschnitten, die von mir mit den gleichen Farbstofflösungen behandelt wurden, nicht zeigten. Hatte ich nun schon in meiner früheren Arbeit dieses abweichende Verhalten auf die von Litten und mir möglicherweise verschieden ausgeführte Färbungsweise zurückgeführt, so lässt sich nunmehr dieses mit Bestimmtheit aussprechen.

Auch über 2 Fälle von definitivem Verschluss der Arteria renalis, den ich ebenfalls an Kaninchen ausführte, verfüge ich.

Im einen Falle wurde das Thier 12 Tage, im anderen 4 Tage nach der Operation getödtet.

Es zeigten sich nun in beiden Fällen Verkalkungsprocesse in den Nieren, und zwar waren die subcapsulären Rindengebiete bei dem Thiere, welches nur kurze Zeit nach der Operation am Leben gelassen wurde, von diesem Processe befallen, während im anderen Falle die Rinde und Grenzschicht des Marks stellenweise derartig mit Kalksalzen incrustirt war, dass nur eine grosse Kalkfläche, zwischen der kein anderes Gewebe auftauchte, sichtbar war. Selbst die Glomeruli waren im Zustande der Verkalkung.

Es erübrigt noch die Bemerkung, dass sämmtliche Operationen unter möglichst grösster Asepsis ausgeführt wurden und auch in keinem Falle der Verlauf der Wundheilung und der Sectionsbefund etwas Normwidriges zeigten.

Dass sich Kalkablagerungen nach definitiver Nierenarterienunterbindung in den Nieren bilden, ist von Litten[1]) in Abrede gestellt worden, dagegen von Blessig[2]) schon längst vor der Veröffentlichung der Litten'schen Abhandlung zugegeben wor-

1) l. c. S. 193.

2) Ueber die Veränderungen der Niere nach Unterbindung der Nierenarterie. Virchow's Archiv. 16. Bd. 1859.

n. Blessig führt unter Anderem in einem Sectionsbefunde, der n Thier betrifft, welches 4 Tage nach der definitiven Unterbindung r linken Nierenarterie getödtet wurde, Folgendes an (l. c. S. 125): In den oben erwähnten grauröthlichen Herden der Corticalis findet ch eine grosse Menge theils körniger, theils drusiger Kalkablagengen" u. s. w. u. s. w. und ferner: „In der auch im Uebrigen noral erscheinenden rechten Niere finden sich keine Kalkablagerungen."

Zum Schlusse will ich meine Ergebnisse in folgende Sätze zummenfassen:

1. Hochgradige Kalkablagerungen in den Nieren von nz gleichen Eigenschaften finden sich nicht nur bei ıblimatintoxication, sondern auch nach Aloïn- und ismuthvergiftung.

2. Geringfügigere Verkalkungen von demselben Chakter wie 1 kommen zuweilen bei Phosphorvergiftung, ıch Einverleibung von neutralem chromsaurem Kali ıd manchen anderen aufs Nierengewebe toxisch wirenden Mitteln vor, sowie auch infolge anderer noch ıbekannter Momente.

3. Die Oxalsäurevergiftung documentirt sich durch arke Ablagerung von oxalsaurem Kalk in den Nieren. er oxalsaure Kalk färbt sich nicht und unterscheidet ch daher wesentlich von dem in 1 und 2 vorkommenen, durch Hämatoxylin eine bestimmte Farbenreaction ınehmenden phosphorsauren und kohlensauren Kalk.

4. Die Kalkablagerungen, die nach ein- bis zweiündiger Unterbindung der Arteria renalis in den Nien sich vorfinden, sind in jeder Beziehung die gleichen ie in 1. Auch bei definitiver Nierenarterienunterbinıng kommen ganz hochgradige Verkalkungen vor.

Leipzig, Anfang December 1889.

III.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

80. Ueber die Messung der durch pharmakologische Agentien bedingten Veränderungen der Arbeitsgrösse und der Elasticitätszustände des Skeletmuskels.

Von

Dr. med. H. Dreser,

I. Assistent des pharmakologischen Instituts zu Strassburg.

So mannigfaltig die Wirkungen der einzelnen pharmakologischen Agentien nach der Zahl und Beschaffenheit der ergriffenen Organe sich äusserlich auch gestalten und so verschiedenartig die den äusseren Erscheinungen zu Grunde liegenden Veränderungen der physiologischen Gewebselemente auch sein mögen, stets zeigen die Thätigkeiten oder Functionen der Organe nur in zweierlei Richtung eine Abweichung von der Norm: sie können entweder eine Zunahme oder Abnahme erfahren. Die Grösse dieser Abweichungen nicht blos durch Schätzung, sondern durch genaue Messungen festzustellen ist eine der wichtigsten Aufgabe der experimentellen Pharmakologie, weil sich dadurch noch Wirkungen nachweisen lassen, die sich der unmittelbaren Beobachtung vollständig entziehen. Die grösste Wichtigkeit haben solche Messungen bei der pharmakologischen Untersuchung der Muskeln, weil so zu sagen der Werth der letzteren nach der Grösse ihrer Leistungen sich bemisst.

Bei erschöpfenden Untersuchungen dieser Art müssten eigentlich alle bekannten mit den functionellen Vorgängen in Zusammenhang stehenden Verhältnisse sowohl des normalen unvergifteten, als auch des vergifteten Muskels einer Messung unterworfen werden. Die Vergleichung der gewonnenen Werthe ergiebt dann nicht nur, in welchem Sinne, sondern auch in welchem Grade das angewandte pharmakologische Agens die physiologische Function geändert hat. —

Die meisten der bisherigen gerade nicht sehr zahlreichen pharmakologischen Untersuchungen über Muskelgifte beschäftigten sich mehr mit den rein biologischen Eigenschaften der Muskelsubstanz und behandelten meistens die Aenderungen der Erregbarkeit und den Ver-

uf der Ermüdung, während Angaben über die Muskelarbeit nur ebenbei gemacht wurden. So studirte Harnack[1]) mit Hülfe des iegel'schen Apparates die ungemein rasche Ermüdbarkeit des durch lei afficirten Muskels und das unregelmässige Aussehen der unter esen Umständen resultirenden Ermüdungscurve. Gies[2]) hat in ähncher Weise die lähmende Wirkung der Carbolsäure nachgewiesen; ossbach und Clostermeyer[3]) haben die Einwirkung des Curare, uanidin und Veratrin auf den lebenden Warmblütermuskel, und weiter iben Rossbach und Harteneck[4]) die Ermüdung und Erholung s quergestreiften Muskels der Warm- und Kaltblüter nach denselben rincipien studirt. Auch in der Arbeit Kobert's[5]) über den Einiss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubanz war die benutzte Versuchsanordnung (der Kronecker-Tiegel'sche pparat und das als „Arbeitssammler" dienende Rosenthal'sche Froschroussel) speciell für die Ermittelung der „Ermüdungscurve", nicht er für eine systematische Untersuchung der vom Muskel bei Anendung verschiedener Gewichte geleisteten Arbeitsgrössen berechnet.

Ein weiteres bei pharmakologischen Untersuchungen über den uskel beliebtes Thema bildeten die Aenderungen im Aussehen seiner ıckungscurve. Die auffallendste Veränderung dieser Art haben zuerst Bezold und Hirt[6]) als Wirkung des Veratrins entdeckt, indem e Erschlaffungsdauer des Muskels ungewöhnlich stark verlängert ird. Eine höchst interessante Erweiterung erfuhr dieser Befund äter durch Fick und Boehm[7]), welche mittelst feinster thermoektrischer Messungen nachwiesen, dass bei der verlängerten Veratrinckung viel mehr Wärme entwickelt wird, als bei der Normalzuckung. er Stoffumsatz im Muskel, welcher das Freiwerden von molecurer Energie in Form von Wärme veranlasst, kann also durch ratrin beträchtlich gesteigert werden. Wenn aber die Entwicklung n Molecularenergie durch dieses ausgezeichnetste aller Muskelgifte so ausgesprochener Weise begünstigt wird, so ist es zum Mindesten hr wahrscheinlich, dass auch die in Form „äusserer oder mechascher Arbeit" freiwerdenden Energiemengen durch dieses Gift einflusst werden. In ähnlichem Sinne können andere pharma-

1) Dieses Archiv. IX. Bd. S. 152ff.

2) Ebenda. XII. Bd. S. 401.

3) Pharmakolog. Unters., herausgegeben von M. J. Rossbach. III. Bd. S. 1.

4) Pflüger's Archiv f. die ges. Physiol. XV. Bd. S. 1. 1877, sowie Pharmakolog. nters. III. Bd. S. 21.

5) Dieses Archiv. XV. Bd. S. 22—80.

6) Unters. aus dem physiol. Institut zu Würzburg. Leipzig 1867. I. Bd. S. 73.

7) Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg 1872. N. F. III. Bd. S. 198.

kologische Agentien die Muskelarbeit verändern, wieder andere das Gegentheil davon, eine Verminderung der Arbeitsgrösse herbeiführen.

Die mechanische Arbeit, welche die Muskelkraft verrichtet, wird gemessen durch das Product aus dem Widerstande (p) und der Wegstrecke (h), durch welche hindurch er überwunden wurde. Der Widerstand (p) wird dabei meistens ausgedrückt durch Massen (m), welche der Erdschwere (g) entgegen als Gewichte ($p = m.g$) während gewisser Wegstrecken, den Hubhöhen (h) der Muskeln, überwunden wurden. Geometrisch kann man die vom Muskel geleistete Arbeit ($p \times h$) durch den Flächeninhalt eines Rechtecks darstellen, dessen Basis durch das gehobene Gewicht p und dessen Höhe durch die Hubhöhe h des Muskels gegeben ist. Ein Gift kann die Arbeitsgrösse, oder geometrisch ausgedrückt, den Flächeninhalt des ursprünglichen Rechtecks bei unverändert gelassenem p durch Zu- oder Abnahme von h verändern, oder man muss, um die alte Hubhöhe h wieder zu erhalten, das Gewicht p verkleinern oder vergrössern. — Statt eines unveränderlichen Gewichtes erfordert die methodische Untersuchung der Muskelarbeit die Anwendung einer regelmässig ansteigenden Reihe von Gewichten und die Aufzeichnung der zu jedem Gewicht zugehörigen Hubhöhe. Das klassische Vorbild für diese Art der Untersuchung hat zuerst Eduard Weber [1]) für den normalen Muskel gegeben.

Trägt man z. B. die Weber'schen Zahlen [2]), und zwar die Hubhöhen als Ordinaten, die Gewichte als Abscissen in ein Coordinaten-

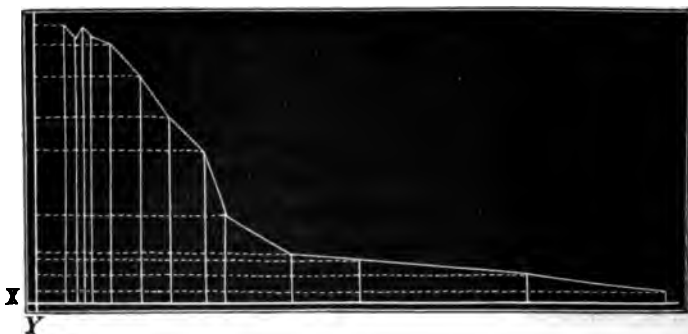


Fig. 1.
Dehnungscurve des thätigen Muskels nach Ed. Weber's Zahlen.

system ein, so erhält man durch Verbindung der Gipfelpunkte der Ordinaten keine gerade Linie, wie es geschehen müsste, wenn die Hubhöhen proportional der Zunahme der Gewichte abnähmen, sondern eine

---

1) Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. III. Bd. 2. Abthlg. 1846.
2) l. c. S. 96.

e von beistehender Form (Fig. 1). Diese Abweichung von der ge-rten geraden Linie wird durch die Dehnung des Muskels bestimmt heisst deshalb die Dehnungscurve desselben. Eduard Weber ich die „Nutzeffecte“ oder nach der heutigen Nomenclatur die itsgrössen, welche bei der tetanischen Hebung der einzelnen Ge-te erzielt wurden, und constatirte, dass dieselben von den kleineren ichten nach den grösseren Gewichten successive bis zu einem mum, welches bei mittleren Gewichten geleistet wird, zunahmen, mit weiterer Zunahme der Gewichte allmählich wieder abzu-

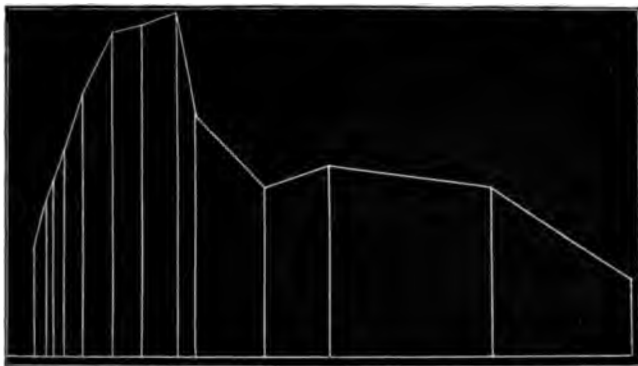


Fig. 2.
Curve der „Nutzeffecte“.

ıen. Die Beziehungen zwischen den Gewichten und den zuge-;en Arbeitsgrössen gibt Fig. 2 wieder, in welcher die Ordinaten ırbeitsgrössen vorstellen, welche bei den entsprechenden Gewichten ucirt wurden. Man sieht also aus dieser Curve der „Nutzeffecte“, das Maximum der Arbeit bei einem bestimmten mittleren Ge-te geleistet wird. Bei der graphischen Darstellung der Dehnungs-e Fig. 1, die ich nach den Weber'schen Zahlen construirt habe, nnt man eine directe Anschauung des bei jedem einzelnen Ge-t vom Muskel erzielten „Nutzeffects“ oder der „äusseren Arbeit“, ı man durch den zu dem betreffenden Gewicht gehörenden natengipfel eine Parallele zur Abscisse legt, wie es in Fig. 1 durch ɔunktirten Linien angedeutet ist; der Inhalt der so entstandenen tecke ist der genaue geometrische Ausdruck für die bei Anwen-der einzelnen Gewichte erzielten Arbeit.

Zugleich ersieht man aber auch, von welch hervorragender Wich-it die Gestalt der Dehnungscurve des thätigen Muskels für die lbare äussere Arbeit ist. Daher bemühte sich Ed. Weber 1846 ɔhst für die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels wo möglich einen

mathematischen Ausdruck zu gewinnen und bezeichnete (l. c. S. 110) als „Maass der Ausdehnbarkeit des Muskels" bei einer mittleren Belastung von $\frac{p+p_1}{2}$ Gramm den Ausdruck: $2\frac{L^1-L}{L^1+L}\cdot\frac{1}{p_1-p}$. Wie leicht zu ersehen, ist hierin $\frac{L^1-L}{p_1-p}$ die Richtungsconstante einer durch die Punkte L^1 und L gehenden Sehne der Dehnungscurve, während $\frac{L^1+L}{2}$ die zu p und p_1 gehörige mittlere Länge des Muskels darstellt.

Weber's Ausdruck giebt gewissermaassen für jedes einzelne Stück der Dehnungscurve den betreffenden Elasticitätscoëfficienten, welcher mit steigender Belastung continuirlich abnimmt. Jedoch liess sich auf diese Weise keine etwaige Gesetzmässigkeit in dem Verlauf der untersuchten Dehnungscurve erkennen.

In dem darauffolgenden Jahre publicirte der Physiker Wertheim[1] (1847) seine Versuche über die Dehnbarkeit thierischer Gewebe, darunter auch der todten Muskeln, und fand ebenfalls, dass die elastischen Dehnungscurven der organisirten Gewebe keine geraden Linien seien, sondern die Gestalt von Hyperbeln besässen. Die Gesetzmässigkeit zwischen einem beliebigen Gewicht x und der durch dasselbe bewirkten Dehnung y ist nach Wertheim enthalten in der Gleichung $y^2 = ax^2 + bx$; die Form dieser Gleichung ist die einer „Scheitelgleichung" der Hyperbel, d. h. eines Hyperbelzweiges, dessen Scheitel in dem Anfangspunkt (Origo) des Coordinatensystems liegt. Wertheim hat für mehrere Gewebe die beiden unbekannten Coëfficienten a und b zunächst aus zwei, die erforderlichen Bedingungsgleichen liefernden Beobachtungen berechnet, dann für ein drittes x das entsprechende y_3 berechnet und mit dem beobachteten y_3 verglichen und, wie er angiebt, eine ziemlich gute Uebereinstimmung des berechneten und beobachteten Werthes gefunden.

Weiter fand noch Wertheim die interessante Thatsache, dass bei zunehmender Austrocknung der thierischen Gewebe der Coëfficient b, d. i. der ersten Potenz von x, immer mehr abnahm, wodurch die Curve eine gestrecktere Gestalt annimmt und sich also immer mehr der geraden Linie nähert, welche dem Dehnungsgesetz der nicht organisirten Körper entspricht. Wertheim hat an todtenstarren menschlichen Muskeln und an Säugethiermuskeln experimentirt, welche der Todtenstarre wahrscheinlich bereits nahe waren.

Zur Wiederholung derartiger Versuche ist der haltbarere Kalt-

1) Annales de chim. et phys. Vol. XXI. p. 385. 1847.

üttermuskel vorzuziehen und es wäre am lebenden Froschmus-
el bei erhaltener natürlicher Circulation zu untersuchen:

1. die Dehnungscurve oder im Sinne Wertheim's a und b für
›n ruhenden unvergifteten Muskel;
2. a und b für den thätigen unvergifteten Muskel;
3. a und b für den vergifteten ruhenden Muskel;
4. a und b für den vergifteten thätigen Muskel.

Die Einwirkung des Giftes auf den Muskel würde sich aus den enderungen der für den unvergifteten Zustand ermittelten a und b geben.

Ferner liessen sich auch die mit den verschiedenen Gewichten zielbaren „Nutzeffecte" im Voraus berechnen, sobald die Verkür-ıngsgrösse des unbelastet sich contrahirenden Muskels bekannt ist, ı man auf Grund der Ed. Weber'schen Theorie die Gipfel der reichten Hubhöhen als die unteren Endpunkte der entsprechenden rdinaten der Dehnungscurve des thätigen Muskels zu betrachten hat.

Die Hubhöhe oder Zughöhe für ein bestimmtes Gewicht würde emjenigen Punkte der Dehnungscurve des thätigen Muskels ent-prechen, bis zu welchem der unbelastet tetanisirte Muskel gedehnt rorden wäre, wenn dasselbe Gewicht erst im völlig verkürztem Zu-

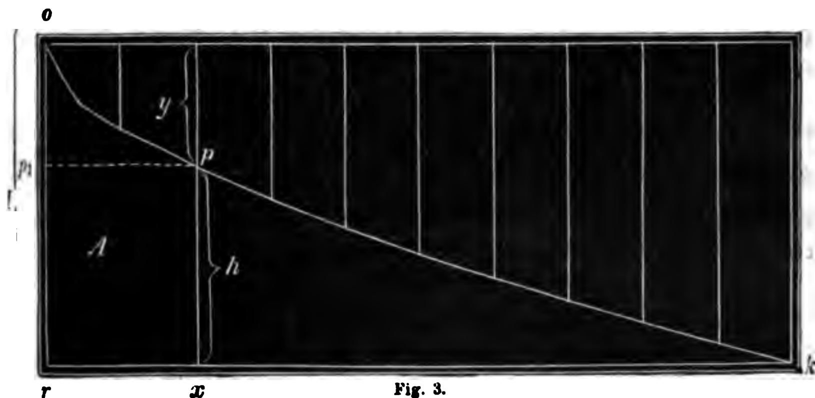


Fig. 3.

tande an ihn angehängt worden wäre. Für den Fall, dass man en Muskel „überlastete", d. h. das von ihm zu hebende Gewicht so nterstützt, dass es in der Ruhe ihn nicht dehnen kann, sondern erst ei Beginn der Verkürzung aufgehoben wird, für diesen Fall kann ıan die mit verschiedenen Gewichten erzielbaren „Nutzeffecte" in ılgender Weise berechnen.

Es sei in Fig. 3 H die Verkürzungsgrösse des unbelasteten thä-gen Muskels, von seiner Ruhelänge im unbelasteten Zustand aus

gerechnet, und der Hyperbelzweig o p k die Dehnungscurve des thätigen Muskels, so leistet der Muskel, indem er das Gewicht x um die Höhe h bis zu dem Punkte p hebt, die Arbeit $h \times x = A$, gleich dem Rechteck $r\,x\,p\,p_1$. Wie aus der Figur zu ersehen, ist aber $h = H - y$; unter Zugrundelegung des Wertheim'schen Dehnungsgesetzes (der Gleichung $y^2 = ax^2 + bx$) ergiebt sich $y = \sqrt{ax^2 + bx}$; daher ist die Arbeit $A = Hx - x\sqrt{ax^2 + bx}$.

Unter den verschiedenen Werthen von x ist derjenige der interessanteste, bei welchem das Maximum äusserer Arbeit geleistet wird, d. h. es soll in der Figur 3 unter all den möglichen Rechtecken A dasjenige ermittelt werden, dessen Flächeninhalt am grössten ist. In obiger Gleichung für A ist x die unabhängig veränderliche Grösse, A die abhängig veränderliche, also eine Function von x, welche wie ersichtlich für die Grenzwerthe $x = o$ und $x = k$, wo k die absolute Kraft des Muskels bezeichnet, beide Male gleich Null wird; zwischen diesen Grenzwerthen liegen positive gesetzmässig zu- und dann wieder abnehmende Werthe von A. Würde man diese verschiedenen Werthe von A in ein Coordinatensystem als Ordinaten mit ihren zugehörigen x als Abscissen eintragen, so resultirte eine neue Curve, die Curve der „Nutzeffecte" oder Muskelarbeit, welche zu der ursprünglichen Curve in derselben Beziehung stände, wie Fig. 2 zu Fig. 1. Gesucht wird das Maximum der Curve der Nutzeffecte, d. h. seine Ordinate und Abscisse.

Vermittelst Differentialrechnung lässt sich dieses Maximum aus der Gleichung für A ermitteln, es ist derjenige Punkt der Curve, bei welchem die Tangente, d. i. der erste Differentialquotient $\left(\frac{dA}{dx}\right)$ aus dem Positiven durch den Werth Null hindurch ins Negative übergeht. Durch Differenzirung erhält man aus $A = Hx - x \cdot \sqrt{ax^2 + bx}$

$$dA = Hdx - d\,(x \cdot \sqrt{ax^2 + bx})$$

$$d\,(x \cdot \sqrt{ax^2 + bx}) = d\,(ax^4 + bx^3)^{\frac{1}{2}} = \frac{1}{2} \cdot \frac{4ax^3 + 3bx^2}{\sqrt{ax^4 + bx^3}} \cdot dx$$

$$= \frac{1}{2} \cdot \frac{4ax^2 + 3bx}{\sqrt{ax^2 + bx}} \cdot dx$$

$$\text{folglich ist } \frac{dA}{dx} = H - \frac{4ax^2 + 3bx}{2\sqrt{ax^2 + bx}} = 0 \text{ für } A_{max}.$$

Versucht man diese Gleichung für x aufzulösen, so bekommt man zunächst:

$$2H = \frac{4ax^2 + 3bx}{\sqrt{ax^2 + bx}} = \sqrt{\frac{16a^2x^4 + 24abx^3 + 9b^2x^2}{ax^2 + bx}}$$

$$2H = \sqrt{16ax^2 + 8bx + \frac{b^2}{a} + \left[-\frac{b^3}{a^2x} + \frac{b^4}{a^3x^2} - + -\right]}$$

Infolge des Restgliedes, welches bei der Ausrechnung des ganzen unter dem Wurzelzeichen befindlichen Bruchs bei der Division hinterblieb als die in der Klammer angedeutete Reihe, bestehend aus Gliedern mit alternirenden Vorzeichen, kann man die Gleichung nicht exact für x auflösen. Vernachlässigt man das Restglied, so fällt der Werth für x zu klein aus; die untere Grenze, oberhalb deren sich der zum Arbeitsmaximum gehörende Werth von x befinden muss, berechnet sich aus der Gleichung $2H = 4\sqrt{a} \cdot x + \frac{b}{\sqrt{a}}$ zu $x = \frac{H}{2\sqrt{a}} - \frac{b}{4a}$; die obere Grenze, welche der Werth von x für das Arbeitsmaximum nicht überschreiten kann, ist $x = \frac{k}{2}$, nämlich gleich der Hälfte desjenigen Gewichts, welches der absoluten Kraft des Muskels entspricht, denn in diesem letzteren Falle wäre der Hyperbelzweig in eine gerade Linie von der Richtung der Asymptoten übergegangen. Innerhalb dieser beiden Grenzwerthe für x hätte man im speciellen Fall durch Probiren dasjenige x, welches das Arbeitsmaximum ergiebt, aufzusuchen.

Die vorstehenden Betrachtungen zeigen, von welcher Wichtigkeit und Anwendbarkeit für die Beurtheilung der erzielten Werthe für die Arbeit die in der Wertheim'schen Dehnungsgleichung $y^2 = ax^2 + bx$ enthaltenen Coëfficienten a und b sind; daher glaubte ich im Interesse einer möglichst übersichtlichen Bearbeitung der Frage über den Einfluss der Muskelgifte auf die Arbeitsleistung des Muskels zunächst von der oben entwickelten Betrachtungsweise ausgehen zu sollen.

Bei dem ruhenden unvergifteten Muskel würden zur Bestimmung von a und b schon zwei Belastungsversuche mit verschiedenen Gewichten (x_1 und x_2) genügen, um die für diesen Zustand des Muskels gültige Dehnungscurve zu charakterisiren. Auf den ersten Blick möchte man vielleicht glauben, dass die einen Kegelschnitt darstellende Curve durch drei Punkte, nämlich die vom unteren Muskelende bei o, x_1 und x_2 Belastung eingenommenen Orte y_0, y_1 und y_2 noch nicht genügend charakterisirt sei, da auch noch eine Anzahl anderer Kegelschnitte gedacht werden könne, welche gleichfalls dieselben Punkte enthalten. Zur Bestimmung eines Kegelschnitts als Curve zweiten Grades sind im Allgemeinen fünf Peripheriepunkte nöthig und ausreichend. Gleichwohl haben wir nicht nöthig, mit fünf verschiedenen Gewichten Dehnungsversuche auszuführen; dadurch, dass die Abscisse auch zugleich die Hauptaxe der Curve bildet, sind ausser y_1 und y_2 auch direct zwei weitere zu ihnen symmetrisch auf der anderen Seite der Hauptaxe gelegene Punkte bekannt, zu welchen vier Punkten noch der im Origo des Coordinatensystems befindliche Scheitelpunkt der Curve als fünfter hinzukommt, um die Curve zu bestimmen.

I. Die Dehnungscurve des ruhenden unvergifteten Muskels.

Als ich meine Dehnungsversuche am ruhenden unvergifteten Muskel begann, in der Ansicht, das Wertheim'sche Dehnungsgesetz

werde auch für den lebenden Muskel gelten, fand ich, dass die aus 2 Gewichten (x_1, x_2) und den resp. Dehnungen y_1 und y_2 ausgerechneten a und b für ein drittes oder viertes Gewicht x_3 und y_4 nicht mehr mit den beobachteten y_3 und y_4 übereinstimmten. Ich vermuthete, dass die eigenartige Anordnung der Faserung des angewandten Muskels (Gastrocnemius) vielleicht die Ursache der Unregelmässigkeit sei, aber auch bei dem Sartorius, dessen Faserrichtung unter allen Froschmuskeln am meisten parallel ist, war das Resultat kein günstigeres. Ein eingehenderes Studium der neueren Literatur ergab mir, dass auch die Ergebnisse anderer Beobachter (Boudet[1]), Blix[2])) sich ebensowenig wie die meinigen in die Wertheim'sche Formel pressen liessen.

Als erstes Beispiel führe ich aus Boudet's Dissertation, welcher unter Leitung von Prof. E. Marey in Paris arbeitete, die von mir aus dessen Figur 1 entnommenen Maasse an, in welchen auch die Nachwirkung der Dehnung berücksichtigt ist. x sind die angewandten Gewichte, y die durch dieselben bewirkten Verlängerungen.

Beobachtung	x	y	Beobachtung	x	y
1	5 g	16	6	30 g	52
2	10 g	30	7	35 g	56
3	15 g	39	8	40 g	58
4	20 g	43	9	45 g	61
5	25 g	48	10	50 g	64

Nimmt man zur Berechnung der Dehnungscurve in dieser Versuchsreihe als Einheit der Abscisse 5 g, d. h. x = 5 g, x_2 = 10 g u. s. w., so berechnen sich a und b je nach Wahl der combinirten Beobachtungen ganz verschieden aus der Gleichung $y^2 = ax^2 + bx$. Die folgenden Tabellen zeigen dies sehr evident:

Tabelle I.

Combinirte Beobachtungen		a	b
1	2	+ 194	+ 62
1	3	+ 125	+ 130,5
1	4	+ 68,7	+ 187,25
1	5	+ 51,2	+ 204,8
1	6	+ 38,9	+ 217
1	7	+ 55,8	+ 200
1	8	+ 23,5	+ 232,5
1	9	+ 19,7	+ 236,3
1	10	+ 17,04	+ 239

Tabelle II.

Combinirte Beobachtungen		a	b
2	3	+ 57	336,
2	4	+ 6,1	437,8
2	5	+ 3,6	442,8
2	6	+ 0,28	449,4
2	7	— 0,4	450,8
2	8	— 4,91	459,8
2	9	— 5,22	460,4
2	10	— 5,05	460,1

1) De l'élasticité musculaire. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris 1880. 2) Bidray till läran om muskelelasticiteten in den Upsala läkareföreningsförhandligar. Vol. IX. p. 555.

Tabelle III.

nirte ach- ten	a	b	Combinitre Beobachtungen		a	b
4	— 44,75	641,25	3	8	— 17,3	558,9
5	— 23,1	576,3	3	9	— 15,6	553,8
6	— 18,7	563,1	3	10	— 13,9	548,7
7	— 14,75	551,25				

Ieberbsieht man die verschiedenen Werthe von Coëfficient a z. B. : I. Tabelle, so fällt sein Werth von 194 bis zu 17,04 herab, ınd die Werthe für b in der I. Tabelle von 62 bis 239 aufsteigen. r II. Tabelle gehen die Werthe für a von 57 abwärts durch Null rch und werden sogar negativ, die Werthe für b bilden eine annde Reihe und haben stets positive Vorzeichen. In der III. Tabelle die Werthe von a nur negatives Vorzeichen.

ıls zweites deratiges Beispiel für die Unzulänglichkeit der Wert'schen Formel bei der Berechnung der Dehnungscurve des ruhenden len Muskels führe ich aus der Literatur einige von Blix mitlte, zu einer derartigen Dehnungscurve gehörige Zahlen an. Die hnung der Coëfficienten a und b aus seinen Zahlen hat Blix ɔwenig wie Boudet ausgeführt und er scheint in Uebereinung mit Wertheim ebenfalls eine hyperbolische Gestalt der ıngscurve anzunehmen. An einem Musc. gastrocnemius des hes erhielt Blix durch successive um 21 g wachsende Belastungen ie folgenden Verlängerungen (L) des Muskels.

Beobachtung	P	L
1	21 g	2,36 mm
2	42 g	3,17 mm
3	63 g	3,67 mm
4	84 g	4,00 mm
5	105 g	4,33 mm
6	126 g	4,58 mm
7	147 g	4,78 mm
8	168 g	4,97 mm
9	189 g	5,14 mm
10	210 g	5,28 mm

Iimmt man in dieser Tabelle 21 P als Einheit der Abscissenehufs vereinfachter Berechnung der Coëfficienten a und b, rückt erner, um nicht zu kleine Zahlen zu erhalten, bei allen Werthen das Decimalzeichen um zwei Stellen nach rechts, so erhält man ch Combination der einzelnen Dehnungsversuche für a und b aus nicht durchgängig auch nur annähernd gleiche Werthe, wie lgende Tabelle ergiebt:

Combinirte Beobachtungen		a	b	Combinirte Beobachtungen		a	b
1	2	— 5451,5	+ 61147,5	1	7	— 3842,5	+ 59538,5
1	3	— 5399	+ 61095	1	8	— 3545,7	+ 59241,7
1	4	— 5315,3	+ 61011,3	1	9	— 3292,6	+ 58888,6
1	5	— 4549,5	+ 60245,5	1	10	— 3090,8	+ 58786,8
1	6	— 4147	+ 59843				

Aus meinen eignen Versuchsprotokollen gebe ich hier zwei am Sartorius des Frosches angestellte Dehnungsversuche. Da die Verlängerungen der Muskeln durch die dehnenden Gewichte zu gering waren, um mit blossem Auge genügend scharf gemessen zu werden, so wurden die Bewegungen des unteren Muskelendes durch Anbringung in ein Fünftel oder ein Zehntel der Länge eines äquilibrirten Schreibhebels je nach Bedarf multiplicirt. Um nicht zu kleine Zahlen zu erhalten, sind hier die auf der berussten Schreibplatte direct gemessenen Werthe mitgetheilt.

Beobachtung	x	y	Beobachtung	x	y
1	1	5,3	6	6	13,0
2	2	7,6	7	7	13,5
3	3	10,0	8	8	14,0
4	4	11,2	9	9	14,5
5	5	12,3	10	10	15,0

Die Verschiedenheit der Coëfficienten a und b je nach Wahl der combinirten Beobachtungen ergiebt die folgende Tabelle:

Combinirte Beobachtungen		a	b	Combinirte Beobachtungen		a	b
1	2	+ 0,79	27,3	1	7	— 0,342	28,43
1	3	+ 2,62	25,47	1	8	— 0,501	28,59
1	4	+ 1,09	27,00	1	9	— 0,591	28,68
1	5	+ 1,96	26,03	1	10	— 0,62	28,71
1	6	+ 0,015	28,10				

Ein zweiter Dehnungsversuch am Sartorius ergab die folgenden Zahlen und die folgenden Werthe für die Coëfficienten a und b:

Beobachtungen	x	y	Beobachtungen	x	y
1	1	4,0	6	6	10,3
2	2	6,5	7	7	10,8
3	3	8,0	8	8	11,2
4	4	9,0	9	9	11,5
5	5	9,7	10	10	11,7

Combinirte Beobachtungen		a	b	Combinirte Beobachtungen		a	b
1	2	5,125	10,875	1	7	0,110	15,99
1	3	2,66..	13,33..	1	8	— 0,045	16,045
1	4	1,41	14,59	1	9	— 0,163	16,163
1	5	0,704	15,296	1	10	— 0,256	16,256
1	6	0,336	15,664				

Wenn die Gleichung $y^2 = ax^2 + bx$ für den lebenden Muskel auch nur annähernd gelten würde, könnten derartige Schwankungen der Coëfficienten nicht vorkommen, sondern sie müssten sich wenigstens annähernd gleich bleiben.

Eine besondere Erwähnung verdient das Verhalten des Coëfficienten a, d. h. des Coëfficienten des Gliedes mit x^2 der Wertheim'schen Gleichung; derselbe zuerst positiv, nimmt in den Tabellen mit wachsendem x continuirlich ab bis zu Null und geht durch Null hindurch ins Negative. Durch die ausgeführten Berechnungen für a und b haben wir diejenige Curve bestimmt, welche jedesmal den verschiedenen y_{2-10} bei ihren Combinationen mit y_0 und y_1 genügt.

Der Wechsel des Vorzeichens bei dem Coëfficienten a hat nun folgende Bedeutung. Wie schon früher erwähnt, hat die Wertheim'sche Gleichung die Form einer „Scheitelgleichung"; nun lauten aber die Scheitelgleichungen für Hyperbel, Parabel und Ellipse

$$y^2 = 2px + \frac{p}{a}x^2 \text{ für die Hyperbel,}$$

$$y^2 = 2px \qquad \text{für die Parabel,}$$

$$y^2 = 2px - \frac{p}{a}x^2 \text{ für die Ellipse}$$

(wo p den Halbparameter, a die halbe Hauptaxe der Curve bezeichnet).

Da in den oben mitgetheilten Tabellen die Werthe des Coëfficienten für x^2 mit steigenden Belastungen immer kleiner und kleiner, dann Null und später sogar mehr und mehr negativ werden, so besagt dieses Verhalten von a, dass die Dehnungscurve anfangs zwar eine Hyperbel ist, aber jeder Zuwachs der Belastung vergrössert die Hauptaxe der hyperbolischen Dehnungscurve, wodurch letztere allmählich eine parabolische Form annimmt, d. h. dann, wenn in den Tabellen der Coëfficient von x^2 durch den Werth Null hindurch geht und negativ wird; bei negativem Vorzeichen von a repräsentirt das betreffende Stück der Curve bereits keinen Parabelbogen mehr, sondern es gehört einer Ellipse an. Die Beschaffenheit der Dehnungscurve als Parabel würde bedeuten, dass durch sehr grosse Belastungen der Muskel überhaupt nicht mehr gedehnt würde, während die Dehnungs-

curve, sobald sie elliptisch geworden ist, bei sehr grossen Belastungen, nämlich solchen, deren x grösser ist, als die halbe Hauptaxe der Ellipse, sich sogar der Abscisse wieder nähern müsste, oder mit anderen Worten, der Muskel müsste sich unter dem Einfluss relativ sehr stark dehnender Gewichte sogar wieder verkürzen. In der That beobachtete ich bei meinen Dehnungsversuchen an dem dünnen Musc. sartorius bei mehreren sehr erregbaren Präparaten unmittelbar nach Entfernung der höchsten Belastung deutliche Erregungszustände, die sich an dem völlig entlasteten Muskel entweder in spiraligen Verkrümmungen oder sogar in kleinen rythmischen Contractionen äusserten. Die stärkeren Dehnungen haben demnach offenbar als mechanischer Reiz gewirkt; da nun unter dem Einflusse dieses Dehnungsreizes der Muskel seiner verkürzten Form zustrebt, so ist der frische, lebende Muskel unter dem Einfluss stärker dehnender Gewichte eigentlich in ein neues Gebilde übergegangen, von anderen physikalischen Eigenthümlichkeiten, als er sie bei der Belastung mit schwachen Gewichten besitzt. Daher der Uebergang der hyperbolischen Dehnungscurve in die Parabel und schliesslich in die Ellipse als Ausdruck der durch den Dehnungsreiz bewirkten Verkürzung! Aus der Form der Ellipse, welche sich für diejenigen Werthe von x, welche grösser als die halbe Hauptaxe sind, bereits wieder nach der Abscisse zurückbiegt, kommt man gleichfalls nothwendigerweise zu der Ueberlegung, dass die stärkeren Belastungen den Muskel zur Verkürzung reizen müssen; die erwähnten, mehrfach beobachteten spiraligen Contracturen oder kleinen rythmischen Zuckungen geben eine empirische Bestätigung für die aus der Ellipsengestalt zu erschliessenden, im Muskel erzeugten Verkürzungstendenzen bei Anwendung stärker dehnender Gewichte.

Eine elliptische Gestalt der Dehnungscurve des lebenden Muskels hat Volkmann[1]) (1859) aus seinen Dehnungsversuchen an dem dünnen Musc. hyoglossus des Frosches unter Zugrundelegung der Wertheim'schen Gleichung abgeleitet. Rechnet man jedoch seine Zahlen in ähnlicher Weise wie oben die Boudet'schen und die Blix'schen nach, so sind die Volkmann'schen Dehnungscurven auch anfangs Hyperbeln und werden erst im späteren Verlauf zu Ellipsen, wie dies der Wechsel des Vorzeichens des Coëfficienten von x^2 beweist. Volkmann hat, um die Wertheim'sche Gleichung beizubehalten, eine mittlere Curve berechnet, welche die Incongruenzen zwischen beobachteten und berechneten Werthen auf das möglichste Minimum beschränkt. Gleichwohl beträgt im äussersten Falle bei Volkmann (Tabelle VII,

1) Ueber die Elasticität der organischen Gewebe. Archiv f. Anat., Physiol. u. wiss. Med. von Reichert und du Bois-Reymond. 1859. S. 293.

ch 3) die Differenz noch ca. 7 Proc. des beobachteten Werthes, ›ei der Sorgfalt, mit der Volkmann zu Werke gegangen ist, ;lich als „Versuchsfehler" angesehen werden darf, sondern vieldie Anwendbarkeit der Wertheim'schen Formel in Frage stellt. Vie soll man nun aber ein Maass für die Dehnbarkeit des Muskels vergifteten und im vergifteten Zustande gewinnen, wenn ein : $y = fx$, nach welchem die Dehnung (y) des Muskels von dem ›ht x abhängt, sich aus den empirischen Werthen nicht ern lässt?

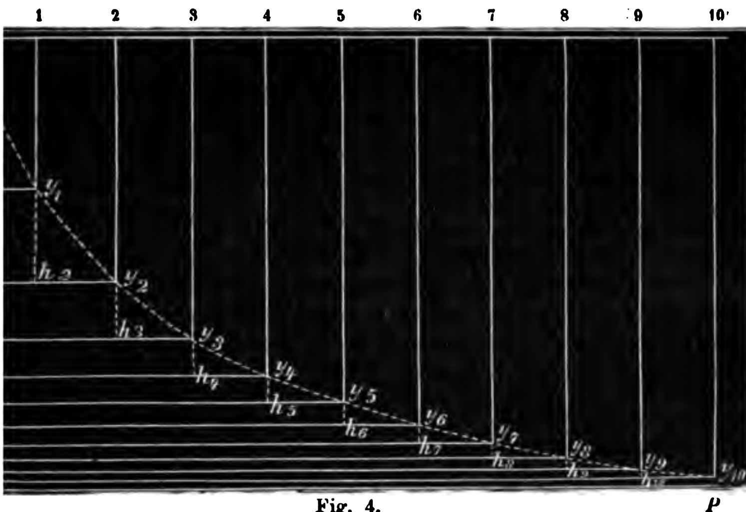


Fig. 4.
Diagramm zum zweiten Dehnungsversuch am Sartorius (vgl. S. 60).

Gleichwohl kann man beide Zustände des Muskels in ganz präcisen n ausdrücken, wenn man die Arbeit misst und vergleicht, welche on Null bis zur Endspannung wachsende Reihe der Gewichte in gedehnten Muskel angehäuft hat.

n dem zweiten Dehnungversuche am Sartorius, dessen Ergebniss l wiedergiebt, würde das von der Dehnungscurve begrenzte enareal OHy_{10} die bei der Dehnung latent gewordene Arbeit geoıch repräsentiren.

Dies geht aus folgender Betrachtung hervor: Nehmen wir an, der 10 g um den Betrag 11,7 ($= y_{10}$) gedehnte Muskel würde um 1 g tet; seine Gleichgewichtslage bei 9 g ist $11{,}5 = y_9$; er hat also m $0{,}2 = y_{10} - y_9$ gehoben; in der Figur wird die dabei geleistete : dargestellt durch das unterste sehr lange und sehr schmale Recht-Würde man die dehnende Last nochmals um 1 g vermindern, so der Muskel 8 g um $0{,}3 = y_9 - y_8$, die hierbei geleistete Arbeit durch das zweitunterste Rechteck dargestellt. Setzt man diese Be-

trachtungsweise für die übrigen x und y fort bis x_0, y_0, so erkennt man, dass bei einer derartigen successiven Entlastung die geleistete Arbeit durch die treppenartig gezackte und aus den einzelnen Rechtecken aufgebaute Fläche dargestellt wird. Es ist nun klar, dass, wenn man statt der successiven Entlastung von je 1 g ein weit kleineres Gewicht gewählt hätte, die dreieckigen Räume $y_{10}h_{10}y_9$, $y_9h_9y_8$, $y_8h_8y_7$ u. s. w., welche der treppenartigen Fläche zur Ausfüllung des von der Curve abgeschnittenen Areals OHy_{10} noch fehlen, ebenfalls weit kleiner geworden wären, derart, dass bei unendlich kleinen successiven Entlastungen das ganze Areal OHy_{10} am exactesten die bei der Dehnung des Muskels aufgewandte Arbeit versinnlicht. Wäre die Gleichung der Dehnungscurve bekannt ($y = fx$), so wäre das gesuchte Areal

$$A = HP - \int_0^P fx dx.$$

Da aber eine derartige Gleichung aus den experimentell gefundenen Werthen sich nicht ableiten lässt, muss die Auswerthung des Arbeitsareals auf andere Art geschehen: entweder indem man die je zwei benachbarte y verbindenden Stücke der Dehnungscurve als gerade Linien ansieht und den Flächeninhalt der einzelnen Trapeze summirt, oder indem man die auszuwerthende Fläche in eine geradzahlige Anzahl von gleichbreiten Streifen zerlegt und die Bogenstücke der Dehnungscurve, welche je 3 aufeinanderfolgende Ordinatenpunkte verbinden, näherungsweise als Parabelbögen ansieht und jedes Streifenpaar so berechnet, als ob es durch einen Parabelbogen begrenzt wäre. Durch Summirung aller Streifenpaare bekommt man den Inhalt der gesammten Fläche; dieses letztere Verfahren bietet einen hohen Grad von Genauigkeit. Die allgemeine Formel für die richtige Verbindung der Ordinaten behufs Berechnung der gesuchten Fläche ist unter dem Namen der Simpson'schen Regel bekannt. Bezeichnet ε die Breite der einzelnen Streifen, y_0 bis y_{2n} die einzelnen Ordinaten, so lautet die Simpson'sche Regel für die Berechnung der Fläche

$$F = \frac{1}{3}\varepsilon \left[y_0 + y_{2n} + 4(y_1 + y_3 + y_5 \cdots\cdots + y_{2n-1}) + + 2(y_2 + y_4 + y_6 \cdots\cdots + y_{2n-2}) \right]$$

So berechnet sich aus dem obigen zweiten Dehnungsversuch am Musc. sartorius das gesuchte Areal zu 30,15, wenn man die einzelnen Streifen als Trapeze berechnet; wendet man dagegen die genauere Simpson'sche Regel an, so erhält man 29,76; dies macht zwischen beiden Resultaten eine Differenz von 1,31 Proc. aus.

Die etwaigen Aenderungen, welche der Muskel sowohl durch physikalische Einflüsse (Erwärmung oder Abkühlung, Wasserverlust durch Einwirkung) als auch durch pharmakologische Agentien erfährt, werden sich in den verschiedenen Zuständen des Muskels durch ein verändertes Aussehen der Dehnungscurve kund geben. Da in allen Fällen immer mit der gleichen Reihe der Gewichte experimentirt wird, so bleibt die Länge der Abscissen der untersuchten Curven unverändert. Die Ordinaten werden bei vermehrter Dehnbarkeit des

Muskels sich verlängern, bei verminderter Dehnbarkeit verkürzen. Das Areal OHy_{10}, welches die Dehnungscurve abschneidet und welches die bei der Dehnung des Muskels aufgewandte Arbeit darstellt, wird, da es von den Ordinaten der Dehnungscurve abhängt, mit diesen ebenfalls wachsen oder abnehmen. Je mehr sich der Verlauf der Dehnungscurve der Hypotenuse des rechten Winkels OHy_{10}, also der Geraden nähert, um so grösser wird *ceteris paribus* die bei der Dehnung aufgewandte Arbeit sein. Wäre die Dehnungscurve des lebenden ruhenden Muskels wirklich hyperbolisch, so würde sich die Annäherung der Curve an die gerade Linie durch eine Veränderung der beiden Coëfficienten a und b in der Gleichung $y^2 = ax^2 + bx$ in der Weise manifestiren, dass b im Verhältniss zu a immer kleiner und zuletzt Null würde; wäre die Dehnungscurve geradlinig geworden, so lautete ihre Gleichung $y^2 = ax^2$ oder $y = x\sqrt{a}$; $\sqrt{a}$ wäre die Richtungsconstante dieser geraden Linie.

Wie soll man nun, da die bei der Dehnung des lebenden ruhenden Muskels gefundenen Zahlen sich nicht in die Wertheim'sche Formel bringen lassen, die Abweichung unserer Curve von der geraden Linie, ihre Krümmung ausdrücken?

Dies scheint mir am zweckmässigsten dadurch erreichbar, dass man die Proportion angiebt, in welcher das wie oben berechnete, von der Curve abgeschnittene (Arbeits-) Areal zu dem von der Sehne der Curve als Hypotenuse begrenzten rechtwinkligen Dreieck OHy_{10} steht. Indem man diese beiden Flächen mit einander vergleicht, erfährt man, wie weit die Summe der Ordinaten des Curvenareals hinter der Summe der Ordinaten des zugehörigen rechtwinkligen Dreiecks zurückgeblieben ist; man hat in dieser Proportion einen Maassstab für die Krümmung der Curve.

Ueber den Einfluss der Erwärmung auf die Elasticität des Muskels theilt Boudet[1]) mehrere von ihm empirisch construirte Curven mit. Ich habe dieselben ausgemessen und erhielt z. B. folgende Zahlen:

bei 20° C.	10 g	10 mm Verlängerung;	bei 36° C.	10 g	5,5 mm Verlängerung
	20 g	16 mm »		20 g	9,4 mm »
	30 g	21 mm »		30 g	14,0 mm »

Berechnet man aus diesen Zahlen in der vorhin angegebenen Weise die zur Dehnung des Muskels aufgewandte Arbeit (das „Arbeitsareal"), so findet man dasselbe bei 20° C. gleich 26,5 gmm; die

1) l. c. p. 32.

Fläche des zugehörigen rechtwinkligen Dreiecks beträgt 31,5. Also beträgt die Annäherung der Curve an die gerade Linie

$$\frac{26,5}{31,5} = 84,1 \text{ Proc.}$$

Bei 36° C. hat das Arbeitsareal den Flächenwerth 20,1, das zugehörige Dreieck 21; das Verhältniss beider $\frac{20,1}{21} = 95,7$ Proc. ist das Maass der Annäherung der Curve an die gerade Linie.

Die Erwärmung macht demnach den Muskel weniger dehnbar und bewirkt auch einen gestreckteren Verlauf der Dehnungscurve.

Ueber den Einfluss des Wasserverlustes durch Eintrocknung auf die Dehnbarkeit des Muskels hat Boudet gleichfalls Versuche angestellt. Die von ihm mitgetheilten Curven [1]) ergaben bei der Messung folgende Zahlen:

Normal	10 g	11 mm	Bei Eintrocknung	10 g	3 mm
	20 g	17 mm		20 g	5,3 mm
	30 g	21 mm		30 g	7,2 mm
	40 g	24 mm		40 g	8,5 mm
	50 g	27 mm		50 g	10,5 mm

$$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{48,5}{67,5} = 71,8 \text{ Proc.} \qquad \frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{23,25}{26,25} = 88,5 \text{ Proc.}$$

Die Eintrocknung ändert also die elastischen Eigenschaften des Muskels in dem gleichen Sinne wie die Erwärmung.

Nach den vorstehenden Erörterungen über die Dehnbarkeit des ruhenden unvergifteten Muskels ist weiterhin zu untersuchen:

II. Die Dehnungscurve des thätigen unvergifteten Muskels.

Sollen die Ordinaten der Dehnungscurve des zuckenden Muskels festgestellt werden, so ist die Untersuchungsmethode eine weit complicirtere, als bei dem ruhenden Muskel, wie dies die folgende Betrachtung ergiebt. Nach Helmholtz hat die aufsteigende Bewegung des zuckenden Muskels (ziemlich unabhängig von der Hubhöhe) eine Dauer von $^4/_{100}$ Secunden. Wenn nun ein Gewicht innerhalb dieses kurzen Zeitraums die Hubhöhe des Muskels durcheilt, so kann es, wenn die Hubhöhe nicht sehr klein ist, eine derartige Beschleunigung erfahren haben, dass es in seiner Bewegung verharrend noch höher geschleudert wird, als der vom unteren Muskelende zurückgelegten Hubhöhe entspricht. L. Hermann bezeichnete deshalb diese Hubhöhen bei der Zuckung als „Wurfhöhen“ zum Unterschied von den Hubhöhen beim Tetanus, welche er „Zughöhen“ nennt; wegen der langsamer aufsteigenden Bewegung des Gewichtes kommt bei diesen letzteren keine nennenswerthe Beschleunigung zu Stande. Es

1) l. c. p. 35.

fragt sich, wann kann ein Schleudern oder Weiterfliegen des Gewichts bei der Zuckung eintreten? Offenbar dann, wenn es innerhalb $^4/_{100}$ Secunden einen Weg zurückgelegt hat, der grösser ist, als der Fallraum von $^4/_{100}$ Secunden, also grösser

$$\text{als } \frac{9{,}81\,\text{m}}{2} \times \left(\frac{4}{100}\right)^2 = 0{,}007848\,\text{m} = 7{,}8\,\text{mm}.$$

Hebt also ein Muskel eine Last und sei es ein Kilo innerhalb $^4/_{100}$ Secunden um 7,8 mm, so würde er am Ende dieser $^4/_{100}$ Secunden durch das Gewicht nicht mehr gespannt sein, und auch in den früheren Zeiträumen, zu Ende von $^3/_{100}$, $^2/_{100}$ und $^1/_{100}$ Secunde, würde seine Spannung eine geringere als ein Kilo gewesen sein. Durch die rasche Hebung des Gewichts während der Zuckung nimmt dessen dehnender Einfluss auf den Muskel continuirlich ab. Hieraus geht hervor, dass man die Spannung eines zuckenden Muskels nicht direct mittelst Gewichten messen darf. Deshalb brachte ich das untere Ende des Muskels unter Anwendung des „Ueberlastungsverfahrens“ mit einem Gummibande in Verbindung, welch letzterem ich durch ein angehängtes Gewicht die gewünschte Spannung „p“ ertheilt hatte. Es wurde dann in dem gespannten Zustande des Gummibandes dessen unteres Ende fixirt und bei der nun ausgeführten Zuckung hatte der Muskel fortwährend und, ohne die dehnende Last durch Beschleunigung erleichtern zu können, die vorher als Ueberlastung angebrachte Spannung zu überwinden; ja er hatte sogar, da er das Gummiband noch um die von ihm erreichte Hubhöhe dehnen musste, noch einen entsprechenden Zuwachs von Spannung (ΔP) zu überwinden. Da das Gummiband vorher graduirt worden war, kannte man für die Zuckung die der beobachteten Gleichgewichtshöhe entsprechende Spannung $=$ P $+ \Delta$P.

Je nachdem man verschiedene Anfangsspannungen (P_1, P_2 u. s. w.) als Ueberlastungen anbrachte, erhielt man verschiedene Höhen, bei denen sich die Spannung des Muskels und die Spannung des Gummibandes mit einander im Gleichgewicht befanden. Die Höhen nahmen mit wachsendem P ab. Um die Curve der Gleichgewichtshöhen des zuckenden Muskels oder die Dehnungscurve des zuckenden Muskels zu construiren, hat man als Abscissen die verschiedenen P $+ \Delta$P aufzutragen und als zugehörige Ordinaten der Dehnungscurve die resp. Differenzen, welche durch Subtraction der einzelnen Gleichgewichtshöhen von der Hubhöhe des unbelastet zuckenden Muskels resultiren.

Die bei der Zuckung unter solchen Umständen geleistete Arbeit besteht aus zwei Summanden: erstens dem durch die Strecke h hin-

durch überwundenen Widerstande P, gleich dem Rechteck P × h, und zweitens dem Zuwachs ΔP, welcher durch allmähliche weitere Dehnung des Gummibandes um die Länge h entstanden ist. Da die Zuwachsspannung von Null an während der Strecke h bis zu ΔP anwächst, und zwar geradlinig, weil die Dehnungslinie des Gummibandes, wie später noch gezeigt wird, eine gerade Linie bildet, so wird geometrisch die bei Herstellung des Dehnungszuwachses geleistete Arbeit ausgedrückt durch ein rechtwinkliges Dreieck mit den Katheten ΔP und h, welches sich dem Rechteck P × h anlagernd den Ausdruck für die gesammte geleistete Arbeit als Trapez darstellt (Fig. 5). Der Flächeninhalt dieses Trapezes ist

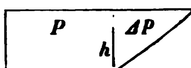


Fig. 5.

$$= \frac{h}{2} \times (2P + \Delta P),$$

gleich der bei der Zuckung geleisteten Arbeit. —

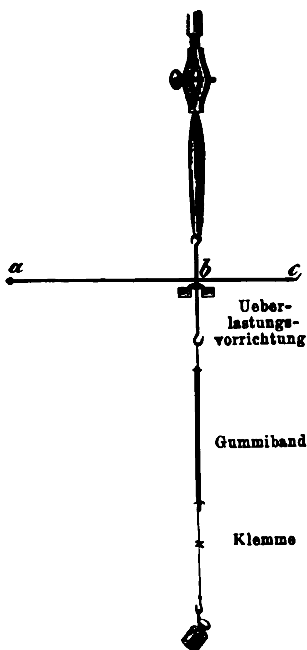


Fig. 6.

Eine besondere Schwierigkeit bereitet die exacte Bestimmung des vom zuckenden Muskel im unbelasteten Zustande zurückgelegten Weges. Das gewöhnliche graphische Verfahren multiplicirt die Excursionen des unteren Muskelendes auf der Schreibfläche dadurch, dass man den Muskel an einem Bruchtheil der Länge des Schreibhebels angreifen lässt. Dieses Verfahren ist gerade bei der Belastung Null, wo der Muskel die grösste Excursion macht, wegen der Trägheit des alsdann am schnellsten bewegten Hebels besonders unsicher, da es sich sehr leicht ereignen kann, dass der Hebel infolge der vom Muskel ertheilten Beschleunigung über das Ziel hinausfliegt. Als Schreibhebel benutzte ich einen dünnen Glashalm (ac Fig. 6), der bei seiner Bewegung als ein einfaches physikalisches Pendel zu betrachten ist. Ein solches Pendel hat in einer bestimmten Entfernung von seinem Aufhängungspunkte (beim Hebel Drehungspunkte) eine Stelle b, wo man sich die gesammte schwingende Masse des physikalischen Pendels, also auch des aufsteigenden Glashalmes concentrirt denken kann. Dieser Punkt heisst „Schwingungsmittelpunkt" und befindet sich in der Entfernung zwei Drittel der Hebellänge vom

rehpunkte aus, denn das einfache physikalische Pendel von der inge l hat genau die gleiche Schwingungsdauer wie das mathemaische Pendel $^2/_3$ l.

Das ganze Arrangement ist in Fig. 6 skizzirt. Bei der Zuckung s unbelasteten Muskels hat man daher nur darauf zu achten, ss der Schwingungsmittelpunkt b des Schreibhebels innerhalb r $^4/_{100}$ Secunden, welche die aufsteigende Bewegung des Muskels uert, keinen grösseren Weg als 7,8 mm zurücklegt. Ist diese Bengung erfüllt, so ist Schleuderung des Hebels vermieden. Sollte an aber einen Muskel zu untersuchen haben, der in $^4/_{100}$ Secunden ehr als 7,8 mm zurücklegt, so kann eine Compensation noch auf rei Arten geschehen: entweder man lässt den Muskel in noch össerer Entfernung von der Drehungsaxe als $^2/_3$ der Hebellänge aneifen, oder man bringt nahe der Drehungsaxe ein Gewicht an, elches, wenn wir uns den Schreibhebel wieder als physikalisches endel denken, die Schwingungsdauer desselben verkürzt, so dass er nem kürzeren mathematischen Pendel entspricht; der Schwingungsittelpunkt des Hebels ist auf diese Weise weiter zurück nach der rehungsaxe verschoben, wodurch auch die Grösse der Excursion eses wesentlichsten Punktes unseres Schreibhebels dementsprechend rmindert worden ist.

Zur genaueren Messung der von der Hebelspitze auf berusster lasplatte aufgezeichneten Zuckungshöhen, welche nur das $1^1/_2$fache r vom Muskel selbst erreichten Verkürzungen betrugen, bestimmte h die Länge der einzelnen Striche mit Hülfe des Mikroskops und nes Ocularmikrometers.

Unter Anwendung der auseinandergesetzten Vorsichtsmaassregeln hielt ich am Musc. sartorius des Frosches bei den verschiedenen ittelst des Gummibandes als Ueberlastung angebrachten Spannungen e folgenden Hubhöhen:

Sartorius, unbelastet, directe Reizung durch einen einzelnen aximalen Oeffnungschlag; die Spannungen p als Ueberlastung anbracht; h die Anzahl der mittelst Mikroskops abgelesenen Theiliche des Ocularmikrometers.

Beobachtung	p	h
I.	0	140
II.	2 g	64
III.	5 g	45
IV.	10 g	20
V.	12 g	0

In allen Versuchen war die Anfangsspannung des ruhenden Muskels möglichst gering gemacht worden; sie betrug an dem Punkte des Hebels, wo der Muskel angriff, im Ganzen nur 0,22—0,25 g, was durch Verbindung der betreffenden Stelle des Hebels mit dem einen Arm einer Wage direct gewogen wurde.

In Versuch I war das untere Ende des Gummibandes nicht fixirt. Aus dem von der Spitze des Schreibhebels zurückgelegten Weg von 140 Theilstrichen berechnet sich für den in zwei Dritteln der Hebelänge angreifenden Muskel die wahre Hubhöhe zu $\frac{140 \cdot 2}{3} = 93,3$ Theilstriche. Die Tubuslänge des Mikroskops war so gewählt, dass 100 Theilstriche im Ocularmikrometer einer Länge von 5 mm auf dem Objecttische entsprachen. Die wirkliche Verkürzung des Muskels betrug also 0,46 cm, ein Weiterschleudern des Hebels konnte also nicht vorgekommen sein, da der $^4/_{100}$ Secunden entsprechende Fallraum noch nicht einmal erreicht war. Die bei der Verkürzung geleistete mechanische Arbeit ist 0,46 cm × 0,22 g = 0,1012 gcm, ein Werth, der dem erstrebten Werthe 0 gcm recht nahe kommt. Eigentlich wäre auch noch diejenige Arbeit des Muskels, welche er bei Hebung seiner eignen Substanz leistet, in Rechnung zu bringen; sie ist gleich dem Gewichte des Muskels, multiplicirt mit seiner halben Hubhöhe. Mit Recht werden allgemein diese geringfügigen Werthe bei der Berechnung der vom Muskel geleisteten äusseren Arbeit oder des „Nutzeffectes“ (Ed. Weber) nicht mit berücksichtigt.

Bei den Versuchen II—V hat der Muskel ausser der betreffenden Ueberlastungsspannung auch noch durch die weitere Dehnung des Gummibandes um den Betrag seiner Verkürzung einen stetig wachsenden Widerstand überwunden. Die Endspannung, welche der Muskel in dem Gummibande auf der Höhe seiner Contraction erzeugt hatte, wurde durch eine den Versuchen vorausgehende Graduirung des Gummibandes bestimmt. Dasselbe war nämlich durch 1 g um 38 Theilstriche (wahre Verlängerung $\frac{38 . 2}{3}$) und durch 5 g um 190 Theilstriche ausgedehnt werden. Auch hier beträgt wie beim Muskel die wirkliche Verlängerung des Bandes nur $^2/_3$ der gemessenen, entsprechend der Entfernung der Hebelspitze von der Fixirungsstelle des Muskels, resp. Gummibandes. Den durch die Contraction erzeugten Spannungszuwachs erhält man in Grammen durch Division der verschiedenen Hubhöhen durch 38. Um ferner die Coordinaten der Dehnungscurve des zuckenden Muskels zu gewinnen, muss man die berechneten Endspannungen als Abscissen (x) und als die zugehörigen Ordinaten (y)

die Differenzen zwischen der grössten Hubhöhe des unbelastet und ohne Spannungswiderstand zuckenden Muskels und den einzelnen kleineren Hubhöhen auftragen. So entsteht die folgende Tabelle:

Beobachtung	p als Ueberlastung	h in Theilstrichen	Δp = Spannungszuwachs	$p + \Delta p = x$ Endspannung	y	Arbeit = $(p + p + \Delta p) \frac{h}{2}$
I.	0 g	140	0	0	0	0
II.	2 g	64	1,68 g	3,68 g	76	181,76
III.	5 g	45	1,18 g	6,18 g	95	251,55
IV.	10 g	20	0,53 g	10,53 g	120	205,3
V.	12 g	0	0	12 g	140	0

Versucht man auch hier wieder die Wertheim'sche Dehnungsgleichung $y^2 = ax^2 + bx$ anzuwenden, so erhält man wie früher beim ruhenden Muskel für die Coëfficienten a und b bei jeder neuen Combination auch neue Werthe. Die Beobachtung I ergiebt den Anfangspunkt des Coordinatensystems der Dehnungscurve des zuckenden Muskels; durch Combination von Versuch II mit den übrigen findet man die folgenden Werthe:

Combinirte Beobachtungen		a	b
II.	III.	— 43,68	1730,14
II.	IV.	— 29,4	1677,56
II.	V.	+ 7,68	1541,14

Ein anderer Versuch, gleichfalls am Musc. sartorius des Frosches unter denselben Bedingungen wie der vorige angestellt, ergab die folgenden Zahlen:

Beobachtung	p	h	Δp	$p + \Delta p = x$	y	Arbeit = $(p + p + \Delta p) \cdot \frac{h}{2}$
I.	0 g	147	0	0	0	0
II.	2 g	69	1,81 g	3,81 g	78	200,44
III.	5 g	52	1,37 g	6,37 g	95	295,62
IV.	7 g	40	1,05 g	8,05 g	107	301,0
V.	10 g	26	0,715 g	10,71 g	121	269,23
VI.	12 g	19	0,5 g	12,5	128	232,75
VII.	15 g	0	0	15 g	147	0

Die Werthe für die Coëfficienten a und b der Wertheim'schen Gleichung aus obigen verschieden combinirten Beobachtungen enthält die folgende Tabelle:

Combinirte Beobachtungen		a	b
II.	III.	— 70,31	1864,9
II.	IV.	— 39,62	1747,94
II.	V.	— 33,2	1723,46
II.	VI.	— 32,96	1722,56
II.	VII.	— 13,97	1650,25

Lediglich die aus II, V und aus II, VI berechneten a und b zeigen annähernde Ubereinstimmung, und hierbei handelt es sich nicht um Hyperbeln, sondern um Ellipsen, da a negatives Vorzeichen besitzt. Also auch diese Versuchsreihe beweist durch die beträchtlichen Schwankungen der Coëfficienten a und b, dass eine Anwendung der Wertheim'schen Gleichung auf die Dehnungscurve des zuckenden Muskels nicht statthaft ist, ebensowenig wie beim ruhenden lebenden Muskel.

III. Einwirkung von Giften auf die Dehnbarkeit und die Arbeitsfähigkeit des Muskels.

Die Untersuchung des Muskels im vergifteten Zustand verlangt, dass zuvor der unvergiftete Zustand charakterisirt ist, und zwar sowohl durch genaue Messungen der Dehnbarkeit des ruhenden Muskels, als auch durch Bestimmung der Arbeitsgrössen des thätigen Muskels. Zur bequemen Vergleichung des normalen und des vergifteten Zustandes wurde stets die gleiche Reihe der Gewichte angewandt.

Mit Einzelzuckungen experimentirte ich bei den Vergiftungsversuchen deshalb nicht, weil eine Gesetzmässigkeit der Dehnungscurve, wie die vorhin mitgetheilten Versuche am Sartorius zeigten, nach Art der Wertheim'schen Gleichung nicht zu constatiren ist und deshalb die anfänglich beabsichtigte Vergleichung von beobachteten und berechneten Werthen für das Arbeitsmaximum im vergifteten und unvergifteten Zustande unmöglich wird. Ausserdem sind selbst unsere raschesten Bewegungen, wie die Physiologie lehrt, keine Einzelzuckungen, sondern kurze Tetani. Es kam daher den natürlichen Verhältnissen näher, nicht mit Einzelzuckungen, sondern mit kürzerem Tetanus zu experimentiren, dessen Dauer durchgängig gleich einer halben Secunde gewählt wurde. Ausserdem wissen wir durch die eingehenden Untersuchungen Grützner's und seiner Schüler, dass bei der erheblicheren Arbeitsleistung des tetanisirten Muskels der hauptsächlichste Antheil der Muskelkraft gar nicht von den bei der raschen Zuckung vorwiegend betheiligten weissen, oder richtiger „flinken" Muskelfasern geleistet wird, sondern von den rothen oder

„langsamen", denn durch Grützner wurde zuerst festgestellt, dass weisse Muskeln einen verhältnissmässig sehr unbedeutenden Tetanus entwickeln; die geringere Kraft der weissen Muskeln zeigt sich ferner darin, dass bei gleicher Belastung die Hubhöhen der weissen Muskeln ausserordentlich niedrig sind im Vergleich mit denen der rothen.

Das bei Untersuchung der Giftwirkungen am Muskel (Gastrocnemius) eingehaltene Verfahren bestand in folgendem: Vor Anstellung der Normalbeobachtung waren dem Frosche beiderseits die Hüftnervenplexus durchtrennt worden; die Blosslegung derselben geschah, um den bei diesen Versuchen äusserst schädlichen Blutverlust thunlichst zu vermeiden, mittelst thermokaustischer Durchtrennung der zwischen Darm- und Steissbein gelegenen Musc. coccygeo-iliacus und coccygeo-sacralis genannten Muskelmasse. Behufs der später nöthigen Application der Reizelektroden wurde der Nerv. ischiadicus an der Hinterseite des Oberschenkels in der Furche zwischen Biceps und Semimenbranosus sehr vorsichtig von der Art. ischiadica unter Vermeidung von Blutung isolirt, so weit, als für die Anlegung der Reizelektroden erforderlich war. Die Ursprungsstelle des Musc. gastrocnemius wurde dadurch immobilisirt, dass das untere Femurende mit einer kräftigen Stecknadel auf dem Holzbretchen, worauf der Frosch aufgebunden war, fixirt wurde. Die Isolirung des Musc. gastrocnemius geschah gleichfalls unter sorgfältiger thermokaustischer Blutstillung; die Circulation bleibt durch die von oben in den Muskel eindringenden Gefässe (Muskeläste der Art. peronea und tibialis) erhalten. Das untere Ende des Muskels wurde durch eine oberhalb des Sehnenknorpels um die Achillessehne geschlungene Schleife eines kräftigen Seidenfadens mit dem Schreibhebel und dem zum Anhängen der Gewichte bestimmten Häkchen in Verbindung gebracht. — Tritt eine irgend erheblichere Blutung ein, so ist der Frosch für die spätere Untersuchung von Giftwirkungen nicht mehr zu gebrauchen, weil die absolute Kraft des Muskels durch Abschneidung der Blutzufuhr dann häufig auch bei solchen Giften, die sie gewöhnlich erhöhen (wie Coffeïn, Theobromin, Veratrin), sogar geringer als normal gefunden wird.

Bei der langsam erfolgenden tetanischen Hebung eines Gewichts erfährt dieses keine nennenswerthe Beschleunigung, so dass es unnöthig war, bei den Tetanusversuchen den Zug des Gewichts durch den Zug eines Gummibandes von bekannter Spannung zu substituiren.

Dadurch, dass bereits vor der Normalbeobachtung die Nerven beider Extremitäten durchtrennt worden waren, blieben die Muskeln von den Innervationsanstrengungen des Thieres verschont, was für manche Gifte, wie z. B. Kupfer und wahrscheinlich auch Blei, von besonderer Bedeutung ist.

Durch die interessanten Beobachtungen, die Fick [1]) (1863) zuerst an Muschelmuskeln machte, indem er dieselben grössere Lasten höher heben sah, als kleinere, und weiter von Heidenhain [2]) (1864) und von

1) Beitr. z. vgl. Physiol. der irritablen Substanzen. Braunschweig 1863.

2) Mechanische Leistung, Wärmeentwicklung und Stoffumsatz bei der Muskelthätigkeit. Leipzig 1864.

Fick[1]) (1867) wissen wir, dass der Muskel, durch schwerere Gewichte gedehnt, sich stärker contrahirt, als wenn er leichtere Gewichte zu heben hat, oder anders ausgedrückt, dass er kleine Gewichte bei demselben tetanisirenden Reiz weniger hoch hebt, als grössere Gewichte. Die Hubhöhen wachsen aber nur bis zu einer gewissen Grenze mit steigender Belastung, um jenseits des erreichten Maximums mit weiter wachsender Last wieder abzunehmen. Aus diesem Grunde wurde zuerst diejenige Anfangsspannung des Musc. gastrocnemius ermittelt, bei der die während eines halbsecundenlangen Tetanus aufgezeichnete Hubhöhe am grössten war. Es ergab sich mit ziemlich grosser Regelmässigkeit, dass diese „optimale Spannung oder Belastung" des Muskels, wie sie genannt werden mag, für die von mir gewöhnlich benutzten 30—40 g schweren Exemplare von Rana temporaria (Männchen) zwischen 90 und 110 g betrug. Die für den unvergifteten Zustand gefundene optimale Spannung änderte sich nach der Einwirkung der verschiedenen lähmenden und erregenden Gifte kaum.

Das für die Untersuchung eines Muskelgiftes eingehaltene Verfahren war folgendes: Nachdem zuerst das eine Bein des Frosches für die Anstellung der Normalbeobachtung gedient hatte, wurde das Thier vergiftet und nach 2—3 Stunden das zweite Bein zur Untersuchung der eventuellen Giftwirkung angewandt. Zuvörderst wurden durch successive, um 10 g fortschreitende Belastungen von 0 bis 100 g die zugehörigen Ordinaten der Dehnungscurve des betreffenden Zustandes des ruhenden Muskels festgestellt. Es ist wichtig, dass der erste Dehnungsversuch gelingt, da bei weiterer Wiederholung desselben andere Curven erhalten werden, welche sich von der ersten dadurch unterscheiden, dass die Dehnbarkeit des Muskels allmählich abnimmt.

Um die Arbeitsgrössen des thätigen Muskels in beiden Zuständen zu vergleichen, wurde die optimale Belastung von 100 g als Anfangsspannung des zu tetanisirenden Muskels an demselben angebracht; alle weiteren Gewichte, welche eine um je 100 g steigende Reihe bildeten, wurden dagegen als Ueberlastungen angebracht; daher war der nicht tetanisirte Muskel nur seiner optimalen Spannung ausgesetzt und hatte erst bei seiner Contraction die Gesammtlast, bestehend aus 100 g Belastung plus Ueberlastung zu heben. Das Product von erreichter Hubhöhe und gehobener Gesammtlast ergiebt die geleistete Arbeitsgrösse. Diejenige Gesammtlast, welche der Muskel bei seinem Tetanus gerade nicht mehr im Stande ist zu heben, stellt die dem

1) Unters. üb. Muskelarbeit. Basel 1867.

optimalen Spannungszustande des Muskels entsprechende **absolute Kraft** dar; diese letztere erfährt durch die Gifte meist sehr wesentliche Veränderungen sowohl in positivem, wie in negativem Sinne; ebenso können sich die Hubhöhen ändern und damit die verschiedenen Arbeitsgrössen, welche bei Hebung der einzelnen Gewichte geleistet wurden. Für die Aenderung der Arbeitsfähigkeit des Muskels durch ein Gift giebt diejenige Arbeitsgrösse den präcisesten Ausdruck, welche unter allen der ganzen Reihe die grösste ist („Arbeitsmaximum"). In diesem ungefähr den mittelstarken Ueberlastungen entsprechenden Arbeitsmaximum machen sich nämlich der Einfluss der absoluten Kraft und der Einfluss der Hubhöhe in gleichmässiger Weise geltend. Man erfährt durch das angewandte Verfahren aber nicht nur die Aenderung der Grösse der maximalen Leistungsfähigkeit des vergifteten Muskels, sondern auch das „Wie" ihres Zustandekommens, oder um auf die eingangs gebrauchte geometrische Versinnlichung zurückzukommen: man lernt nicht blos den Flächeninhalt des neuen Rechtecks kennen, sondern durch die Kenntniss seiner Seiten h und p gewinnt man eigentlich erst eine nähere Einsicht, auf welche Weise der die Arbeitsgrösse repräsentirende Flächeninhalt des Rechtecks einen Zuwachs oder eine Abnahme erfahren musste.

Unter den lähmenden Giften sei zuerst das **Apomorphin** vorgeführt.

Dehnungscurve des ruhenden Muskels; Einheit der Abscisse gleich 10 g. Tabelle der Ordinaten:

Gewichte	Normal [1])	Apomorph. mur. 0,01 [1])
10 g	10,9 mm	12,5 mm
20 g	13,8 mm	16,4 mm
30 g	16,0 mm	19,3 mm
40 g	17,7 mm	21,1 mm
50 g	19,0 mm	22,6 mm
60 g	20,0 mm	24,0 mm
70 g	20,7 mm	25,3 mm
80 g	21,6 mm	26,3 mm
90 g	22,4 mm	27,5 mm
100 g	23,2 mm	28,4 mm
$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} =$	$\frac{56,8}{116}$ = 49 Proc.	$\frac{73,1}{142}$ = 51,4 Proc.

1) Die hier gegebenen Zahlen sind das Fünffache der Verlängerungen, welche der Muskel wirklich erfahren hat, da dessen Angriffspunkt sich in $^1/_5$ der Länge des Schreibhebels befand. Dasselbe gilt auch für die vom tetanisirten Muskel aufgezeichneten Hubhöhen. Um die bei der Dehnung geleistete Arbeit in Grammcentimetern zu erhalten, muss man die Flächenwerthe der Areale mit fünf dividiren.

Das Ergebniss dieser Zahlen ist in Worten: Durch Apomorphin wird die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels beträchtlich erhöht, die Dehnungscurve verläuft gleichzeitig etwas gestreckter als im Normalzustand.

Die Aenderung der Arbeitsleistung des Muskels durch Apomorphin geht aus den folgenden Tabellen a, b, c hervor:

a) Normalbeobachtung

p	h	p×h
100 g	30,6 mm	3060
200 g	27,0 mm	5400
300 g	23,0 mm	6900
400 g	20,2 mm	8080
500 g	18,4 mm	**9200**
600 g	12,2 mm	7320
700 g	8,0 mm	5600

Versuch abgebrochen, da sich die Sehne spontan vom Muskel löste.

Apomorphin. mur. 0,005 subcut. 3 h. post inject.

p	h	p×h
100 g	30 mm	3000
200 g	25 mm	5000
300 g	18 mm	**5400**
400 g	11,4 mm	4560
500 g	4,0 mm	2000
550 g	0,8 mm	440

b) Normalbeobachtung

p	h	p×h
100 g	29,3 mm	2930
200 g	25,6 mm	5120
300 g	24,5 mm	7350
400 g	21,6 mm	8640
500 g	17,6 mm	**8800**
600 g	13,3 mm	7980
700 g	10,3 mm	7210
800 g	3,0 mm	2400
850 g	0,0 mm	0

Apomorphin. mur. 0,01. 3 h. post. inj.

p	h	p×h
100 g	27 mm	2700
200 g	20 mm	**4000**
300 g	12,5 mm	3750
400 g	5,0 mm	2000
450 g	0,0 mm	0

c) Normal. Belastungsoptimum bei 100 g mit 31,3 mm (50 g = 29 mm; 70 g = 29,5 mm; 120 g = 30,7)

p	h	p×h
100 g	31,3 mm	3130
200 g	28,0 mm	5600
300 g	24,0 mm	7200
400 g	21,0 mm	8400
500 g	18,6 mm	9300
600 g	15,6 mm	**9360**

Sehne löste sich vom Muskel.

0,005 Apomorphin. mur. Belastungsoptimum bei 100 g = 30,8 (50 g = 27,3; 70 g = 28,0)

p	h	p×h
100 g	30,8 mm	3080
200 g	25,0 mm	5000
300 g	19,4 mm	**5820**
400 g	14,4 mm	5760
500 g	11,0 mm	5500
600 g	5,0 mm	3000
700 g	1,3 mm	910

Die Herabsetzung der Muskelarbeit durch das Apomorphin zeigt sich in der starken Abnahme der Arbeitsmaxima; die Hubhöhen bei optimaler Belastung haben in keinem Falle eine erhebliche Vermin-

lerung erlitten, so dass, nur mit diesen Gewichten geprüft, man bei lem Muskel kaum einen Lähmungszustand vermuthen würde; desto mehr aber hat die absolute Kraft durch das Apomorphin Noth gelitten (vgl. besonders Tabelle b), schon bei den Hubhöhen für die ersten ler optimalen Belastung folgenden Gewichte (200 u. 300 g) verräth sich die verminderte absolute Kraft des Apomorphinmuskels durch len rascheren Abfall dieser Hubhöhen gegenüber den Hubhöhen des ınvergifteten Zustandes.

Als zweites muskellähmendes Gift untersuchte ich das *Kupfer* n Form des weinsauren Kupferoxydnatrons, das zuerst von *Harnack* studirt wurde. Vom Apomorphin unterschied sich das Kupfer durch lie rasche Herabsetzung der Erregbarkeit, und zwar trat der Abfall ler Erregbarkeit erst *infolge* der tetanischen Reizung des Muskels ein. Da bereits vor der Normalbeobachtung die Nerven beider Exremitäten durchtrennt worden waren, so blieben die vergifteten Muskeln von den Innervationsanstrengungen des Thieres verschont, und lie erste Versuchsreihe ergab fast genau die gleichen Werthe wie ler Normalversuch. Bei Beginn der zweiten Versuchsreihe hatte die zur optimalen Belastung gehörige Hubhöhe schon ziemlich abgeıommen, konnte aber durch Verstärkung des Reizes wieder etwas erhöht werden, um aber nach wenigen Minuten (5—10) schon wieder ıbzunehmen. Näherte man die Rollen des Inductoriums noch mehr, so nahm die Hubhöhe wieder etwas zu, blieb aber trotz maximal wirkender Reize immer niedriger, als die bei den anfänglichen Reizversuchen erreichten. *In dem Falle der Kupfervergiftung ıängt die Verminderung der Muskelarbeit grossentheils von der raschen Abnahme der Erregbarkeit des Muskels ab.* Wäre der Hüftnerv erhalten gewesen, so hätte der Frosch durch seine während der Vergiftung spontan ausgeführten Bewegungen die Reizbarkeit seiner Muskeln und deren Arbeitsfähigkeit vermindert, so dass schon die erste Versuchsreihe eine ansehnliche Verminderung ergeben haben würde.

Den raschen Abfall der Erregbarkeit, welchen der Cu-Muskel bei seiner Thätigkeit erfährt, zeigt die folgende Beobachtungsreihe, ausgeführt an einem mit 0,015 CuO vergifteten Muskel, dessen absolute Kraft anfänglich 900 g, also sehr beträchtlich war. Das zu hebende Gewicht blieb unverändert 100 g. Die Wirkung der Reizungen äusserte sich am Muskel nicht nur in einer Abnahme der Hubhöhen, sondern auch durch ein Heruntergehen der Reizbarkeit, so dass man durch Verstärkung der Reize bis zur maximal wirksamen Intensität zwar

die Hubhöhen wieder etwas steigern konnte, aber doch nie wieder trotz maximaler Reize die anfängliche Hubhöhe annähernd mehr erreichte; letztere Thatsache beweist, dass auch die Arbeitsfähigkeit der Muskelsubstanz durch die Reizung beeinträchtigt wurde. Die Cu-Vergiftung wird dadurch besonders complicirt im Gegensatz zu anderen Vergiftungen, dass ausser der Arbeitsfähigkeit auch noch zugleich die Erregbarkeit bei den Reizungsversuchen so rasch vermindert wird, und zwar nimmt die letztere etwas rascher ab, als die erstere.

	h	Rollenabstand
	35 mm	24 cm (maximaler Reiz)
Nach weiteren 10 Minuten	28,4 mm	24 cm
= 15 Minuten	21 mm	21 cm
	31 mm	18 cm (maximaler Reiz)
= ca. 20 Minuten	31 mm	14 cm (maximaler Reiz)
= 30 Minuten	19 mm	10 cm (maximaler Reiz)

Die folgenden 2 Versuche zeigen, dass die Fähigkeit des Muskels, Arbeit zu leisten, durch Wiederholung der Reizversuche in ganz ähnlicher Weise abnimmt, wie es der vorstehende Versuch für die Erregbarkeit vom Nerven aus zeigt.

Normalbeobachtung		CuO 0,015 Erste Beobachtungsreihe 3 h. p. inj.		Zweite Beobachtungsreihe		Dritte Beobachtungsreihe	
p	h	p	h	p	h	p	h
100 g	31 mm	100 g	32 mm	100 g	28,0 mm	100 g	15,7 mm
200 g	25,2 mm	—	—	200 g	23,0 mm	200 g	6,7 mm
300 g	21,0 mm	—	—	300 g	18,0 mm	300 g	1,2 mm
400 g	18,6 mm	400 g	19,2 mm	400 g	7,0 mm		
500 g	9,2 mm	—	—	450 g	1,0 mm		
600 g	4,2 mm	—	—				
650 g	1,1 mm	650 g	2,0 mm				

In der ersten Beobachtungsreihe, die 3 Stunden nach der Injection der Kupferlösung ausgeführt wurde, untersuchte ich die Arbeitsleistung des vergifteten Muskels nur mittelst 3 Gewichten, um die grösste Hubhöhe, die absolute Kraft und einen dem Arbeitsmaximum nahe liegenden Werth kennen zu lernen. Ich beschränkte mich aus dem Grunde zunächst auf diese wenigen Reizversuche, um den Muskel nicht unnöthig zu schädigen. Die Vergleichung der in dieser ersten Beobachtungsreihe erhaltenen Zahlen zeigt keine Verminderung gegenüber den Werthen der Normalbeobachtung, sondern eine kleine Erhöhung, die aber von keinem besonderen Werth ist. Die Vergleichung der ersten nach der Kupfervergiftung angestellten Beobachtungsreihe mit den späteren zeigt deutlich, dass die deletären

Eigenschaften des Kupfers erst unter dem Einflusse der Innervationsreize zur Geltung kommen. Aehnlich hat Pohl für die nach Monobromessigsäure auftretende eigenartige Muskelstarre schon früher die Wichtigkeit der Nervenimpulse nachgewiesen, indem, wenn dieselben fehlten, z. B. bei durchschnittenem Nerven, die entsprechenden Muskeln von der Starre verschont blieben. Ein zweiter Versuch mit Kupfervergiftung an Rana esculenta sei als weiteres Beispiel angeführt.

Normalbeobachtung		Erste Beobachtungsreihe nach CuO 0,015		Zweite Beobachtungsreihe nach CuO 0,015	
p	h	p	h	p	h
100 g	32 mm	100 g	29,3 mm	100 g	20,3 mm
200 g	26 mm	200 g	24,8 mm	200 g	12,0 mm
300 g	21,4 mm	300 g	20,5 mm	300 g	6,0 mm
400 g	14,4 mm	400 g	14,0 mm	350 g	3,5 mm
500 g	10,0 mm	500 g	5,5 mm	400 g	1,0 mm
600 g	5,5 mm	550 g	2,4 mm		
650 g	0				

Nach Cl. Bernard bewirkt das Rhodankalium directe Lähmung der Muskelsubstanz; ich stellte daher mit diesem Salz zum Vergleich mit Kupfer ebenfalls Versuche an und fand, dass es die Arbeitsfähigkeit des Muskels herabsetzt, dass aber die Erregbarkeit vom Nerven aus nicht, wie beim Kupfer, gleichzeitig in Mitleidenschaft gezogen wird.

Versuchsbeispiel für die Rhodankaliumvergiftung: Rana esculenta (35 g schwer).

Normalbeobachtung		CNSK 0,2 subcutan. 2 Stunden p. inject.	
p	h	p	h
100 g	28 mm	100 g	19,6 mm
200 g	22 mm	200 g	11,5 mm
300 g	16,8 mm	300 g	3,7 mm
400 g	10,4 mm	350 g	0
500 g	7,0 mm		
600 g	2,4 mm		

Dass durch die Reizversuche keine wesentliche Erregbarkeitsabnahme stattgefunden hatte, ergab sich daraus, dass nach denselben die Hubhöhe für 100 g von 19,6 mm nur auf 19,2 mm gesunken war.

Unter den erregenden Giften wurde zunächst Physostigminsalicylat geprüft.

Auf den ruhenden Muskel wirkt es in der Weise ein, dass es seine Dehnbarkeit vermindert. Es liegt nahe zu vermuthen, dass die

Verminderung der Dehnbarkeit abhängt von der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins auf die Muskelfasern selbst, und dass dieselben dehnenden Gewichte den durch Physostigmin reizbarer gemachten Muskel mehr zu Verkürzungen reizen müssen, als im Normalzustande.

Dehnungsversuch am ruhenden Muskel. Ordinaten der Dehnungscurven des unvergifteten und des Physostigminmuskels. Einheit der Abscisse = 10 g.

Gewichte	Normalbeobachtung	Nach Physostigminsalicylat 0,004
10 g	11,3 mm	8,0 mm
20 g	14,4 mm	10,3 mm
30 g	16,2 mm	12,4 mm
40 g	17,7 mm	13,7 mm
50 g	19,0 mm	14,9 mm
60 g	20,0 mm	15,8 mm
70 g	20,7 mm	16.4 mm
80 g	21,3 mm	17,2 mm
90 g	22,0 mm	18,0 mm
100 g	22.6 mm	18.7 mm
$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} =$	$\frac{83,9}{113} = 74,2$ Proc.	$\frac{49,84}{93,5} = 53,3$ Proc.

In Worten lautet das Ergebniss dieser Zahlen: Unter dem Einflusse des Physostigmins nimmt die Dehnbarkeit des Muskels ab und die Dehnungscurve verläuft stärker gekrümmt, als im unvergifteten Zustande.

Durch die grösseren Physostigmingaben (0,008 g) wird die Arbeitsleistung des Muskels durchaus nicht erhöht, sondern vermindert, und zwar durch die gleichmässige Abnahme sowohl der Hubhöhe, wie der absoluten Kraft, wie aus folgender Tabelle hervorgeht:

Normalbeobachtung		Nach 0,008 Physostigminsalicylat	
p	h	p	h
100 g	25,8	100 g	15,3
200 g	18,4	200 g	7,3
300 g	10,0	300 g	3,1
400 g	4,0	350 g	0,5
450 g	0,8		

Bereits bei kleineren Physostigmingaben zeigte der tetanisirte Muskel ein eigenartiges Verhalten, derart, dass er beim Beginn des Tetanus sich zwar sofort auf die volle Höhe contrahirt, aber nicht auf derselben aushielt, sondern direct bis zur halben Hubhöhe erschlafft, um am Ende der halben Secunde mit dem Aufhören der Reizung vollständig erschlafft in die alte Ruhelage zurückzukehren.

Beistehendes Myogramm (Fig. 7) zeigt diese eigenthümliche, noch eines späteren speciellen Studiums bedürftige Tetanuscurve des Physostigminmuskels.



Fig. 7.

Coffeïn.

Die Wirkung des Coffeïns hängt sehr von der angewandten Dosis ab. Kleinere Mengen, wie 2 mg oder besser noch unter 1 mg, lassen die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels regelmässig zunehmen, ebenso erhöhen diese kleinen Gaben die Arbeitsfähigkeit des thätigen Muskels, wie aus folgenden Versuchsbeispielen hervorgeht:

Dehnungscurven des ruhenden Gastrocnemius von Rana temporaria.

I. Gewichte	Normalbeobachtung	2 Stund. nach 0,002 Coffeïn	II. Gewichte	Normalbeobachtung	3 Stund. nach der Inject. v. Coffeïn 0,7 mg
10 g	9,7 mm	10,0 mm	10 g	8,8 mm	7,6 mm
20 g	13,0 mm	14,0 mm	20 g	11,7 mm	11,0 mm
30 g	15,4 mm	16,0 mm	30 g	14,2 mm	13,2 mm
40 g	17,3 mm	17,5 mm	40 g	15,7 mm	15,1 mm
50 g	18,4 mm	20,0 mm	50 g	17,1 mm	16,7 mm
60 g	19,6 mm	21,2 mm	60 g	18,4 mm	18,5 mm
70 g	20,1 mm	22,3 mm	70 g	19,4 mm	20,1 mm
80 g	21,3 mm	23,5 mm	80 g	20,2 mm	21,6 mm
90 g	22,3 mm	24,5 mm	90 g	20,8 mm	23,4 mm
100 g	23,0 mm	25,3 mm	100 g	21,5 mm	25,0 mm
Arbeitsareal / Dreiecksfläche =	60,07 / 115 = 52 Proc.	70,07 / 126,5 = 55,4 Proc.	Arbeitsareal / Dreiecksfläche =	56,77 / 107,5 = 52,8 Proc.	89,54 / 125 = 71,6 Proc.

III. Dehnungsversuch nach etwas grösserer Coffeïngabe.

Gewichte	Normalbeobachtung	2 Stund. nach 0,004 Coffeïn
10 g	11,0 mm	9,0 mm
20 g	14,0 mm	12,0 mm
30 g	16,0 mm	14,0 mm
40 g	17,2 mm	15,7 mm
50 g	18,2 mm	17,0 mm
60 g	19,2 mm	17,7 mm
70 g	20,1 mm	18,5 mm
80 g	21,0 mm	19,3 mm
90 g	21,8 mm	20,0 mm
100 g	22,6 mm	20,4 mm
Arbeitsareal / Dreiecksfläche =	54,74 / 113 = 48,4 Proc.	49,4 / 102 = 48,4 Proc.

Die vorstehenden Versuchsbeispiele zeigen, dass kleine Gabe Coffeïn die Dehnbarkeit der Muskeln erhöhen, grössere (4 mg dagegen dieselbe vermindern. Durch kleine Gaben bekommt di Dehnungscurve einen gestreckteren Verlauf als im Normalzustande bei grösseren wurde er nicht sehr geändert. — Die Aenderung der Ar beitsleistung ist aus folgenden Versuchsbeispielen zu ersehen:

I. Normalbeobachtung			Coffeïn 0,002; 2 Stund. nach der Injecti		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26	2600	100 g	33,3	3330
200 g	21	4200	200 g	28,2	5640
300 g	16	**4800**	300 g	25,5	7650
400 g	12	**4800**	400 g	22,0	**8800**
500 g	6,6	3360	500 g	17,3	8650
600 g	2,0	1200	600 g	13,2	7920
			700 g	9,3	6510
			800 g	4,6	3680
			850 g	0,3	255

II. Normalbeobachtung			Coffeïn 0,7 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	32,4	3240	100 g	36	3600
200 g	28,2	5640	200 g	29,4	5880
300 g	23,0	6900	300 g	27,0	8100
400 g	18,0	**7200**	400 g	24,6	**9840**
500 g	10,5	5250	500 g	19,3	9650
600 g	2,1	1260	600 g	12,0	7200
			700 g	3,0	2100

III. Normalbeobachtung			Coffeïn 0,8 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,4	2640	100 g	30,7	3070
200 g	21,7	4340	200 g	25,4	5080
300 g	16,0	**4800**	300 g	22,5	6750
400 g	10,6	4240	400 g	20,0	**8000**
500 g	2,0	1000	500 g	16,2	**8100**
			600 g	12,2	7320
			700 g	9,0	6300
			800 g	3,0	2400
			850 g	0,5	425

IV. Normalbeobachtung			Coffeïn 4 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	31	3100	100 g	35	3500
200 g	25,6	5120	200 g	26	5200
300 g	21,0	6300	300 g	20,2	**6060**
400 g	16,0	**6400**	400 g	13,3	5320
500 g	9,3	4650	500 g	3,0	1500
550 g	0	0			

Die kleinen Gaben Coffeïn haben einen entschieden vortheilhaften Einfluss auf die Arbeitsleistung des Muskels, dessen Arbeitsmaximum oft sehr beträchtlich erhöht wurde. Dabei waren nicht nur die Hubhöhen, sondern auch die absolute Kraft gleichzeitig erhöht. — Bei den grösseren Dosen von Coffeïn (2—4 mg) war die der optimalen Belastung entsprechende Hubhöhe zwar deutlich vergrössert, aber die absolute Kraft begann bereits abzunehmen, so dass das Arbeitsmaximum etwas, wenn auch nur unbedeutend, niedriger ausfiel, als im Normalzustande.

Theobromin.

Da das Theobromin auf den Muskel in demselben Sinne wirkt wie das Coffeïn, wurden auch mit diesem Versuche angestellt, und zwar wurde das Theobromin in der von Gram angegebenen[1]) leichtlöslichen Form der Doppelverbindung mit Soda und Natriumsalicylat angewandt.

Erster Theobrominversuch mit Rana temporaria:

Normalbeobachtung			Theobromin: 2 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	24,0	2400	100 g	28	2800
200 g	20,5	4100	200 g	23,7	4740
300 g	17,4	5220	300 g	20,3	6090
400 g	14,0	**5600**	400 g	17,7	7080
500 g	10,2	5100	500 g	14,0	7000
600 g	6,0	3600	600 g	12,0	**7200**
700 g	2,2	1540	700 g	9,0	6300
750 g	0	0	800 g	5,7	4560
			900 g	3,0	2700
			950 g	0	0

Zweiter Theobrominversuch mit Rana temporaria:

Normalbeobachtung			Theobromin: 2 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,3	2630	100 g	28,1	2810
200 g	22,0	4400	200 g	22,6	4520
300 g	17,8	5340	300 g	20,5	6150
400 g	14,0	**5600**	400 g	18,0	7200
500 g	8,3	4150	500 g	16,0	**8000**
600 g	3,2	1920	600 g	12,2	7320
700 g	1,7	1170	700 g	9,5	6650
			800 g	5,0	4000
			900 g	1,1	990

Das Theobromin erhöht die Arbeitsfähigkeit des Muskels in ganz ähnlicher Weise wie das Coffeïn; es müssen aber seiner schwächeren

1) Therap. Monatshefte. 1890. 1. Heft.

Wirkung wegen 2—3 mal so starke Dosen als vom Coffeïn angewandt werden. Das Theobromin hatte vor dem Coffeïn voraus, dass bei den für die Muskeln wirksamen Gaben das Herz weit weniger in Mitleidenschaft gezogen wurde, als durch die entsprechenden Coffeïngaben. Auch die Allgemeinwirkungen traten beim Theobromin wegen der geringen Betheiligung des Nervensystems sehr zurück gegenüber dem Coffeïn.

Zu denjenigen Giften, welche den Muskel zu grösserer Arbeitsleistung befähigen, gehört das Veratrin. Es erhöht die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels, wie sich aus der folgenden Tabelle ergiebt.

Veratrin.

Dehnungscurven des ruhenden Gastrocnemius von Rana temporaria. Vergleich in normalen Zustand und bei Veratrinvergiftung.

I.			II.		
Gewichte	Normal	Veratrin 0,3 mg	Gewichte	Normal	Veratrin 0,1 mg
10 g	8,0	9,2	10 g	11,1	12,2
20 g	11,0	12,9	20 g	14,5	17,7
30 g	13,0	15,2	30 g	17,7	21,8
40 g	14,8	17,0	40 g	20,0	25,0
50 g	16,5	18,9	50 g	21,6	27,5
60 g	17,7	20,0	60 g	23,4	29,4
70 g	18,7	21,1	70 g	24,6	31,3
80 g	19,5	22,1	80 g	25,7	32,7
90 g	20,2	23,0	90 g	27,0	34,0
100 g	20,9	23,9	100 g	28,0	35,3
Arbeitsareal / Dreiecksfläche =	58,17 / 104,5 = 55,6 Proc.	66,5 / 119,5 = 55,6 Proc.	Arbeitsareal / Dreiecksfläche =	79 / 140 = 56,4 Proc.	102,3 / 176,5 = 57,9 Proc.

Das Ergebniss dieser Zahlen lautet in Worten: Unter dem Einfluss des Veratrins nimmt die Dehnbarkeit des Muskels zu, während die Krümmung der Dehnungscurve keine wesentliche Veränderung erfährt gegenüber dem Normalzustande.

Um die vermehrte Arbeitsleistung des Muskels bei Veratrinvergiftung nachzuweisen, empfiehlt es sich, nicht mehr als $^1/_{20}$ mg Veratrin zu injiciren und auch dann schon die Thiere bereits nach 20 Minuten zu untersuchen, weil bei längerer Zwischenfrist (sonst gewöhnlich 2—3 Stunden) die Leistungsfähigkeit der Muskeln wieder abnimmt. Benutzt wurden Ranae temporariae.

Normalbeobachtung			Veratrin $^1/_{20}$ mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,0	2600	100 g	30,0	3000
200 g	21,8	4360	200 g	25,7	5140
300 g	15,7	4710	300 g	21,7	6510
400 g	11,8	**4720**	400 g	19,0	7600
500 g	7,5	3750	500 g	15,8	**7900**
600 g	2,3	1380	600 g	12,6	7560
650 g	0,7	455	700 g	6,0	4200
			800 g	2,4	1920
			850 g	0,4	340

Zweiter Veratrinversuch. Rana temporaria.

Normalbeobachtung			Veratrin $^1/_{20}$ mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,6	2660	100 g	30,5	3050
200 g	23,0	4600	200 g	24,0	4800
300 g	19,0	5700	300 g	21,5	6450
400 g	14,7	**5880**	400 g	18,8	7520
500 g	9,0	4500	500 g	16,6	**8800**
600 g	3,4	2040	600 g	12,6	7560
650 g	1,2	780	700 g	7,0	4900
			800 g	2,2	1760
			850 g	0	0

Dritter Veratrinversuch. Rana temporaria.

Normalbeobachtung			Veratrin $^1/_{20}$ mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	23,6	2360	100 g	26,2	2620
200 g	19,6	3920	200 g	22,2	4440
300 g	15,7	**4710**	300 g	17,5	5250
400 g	11,2	4480	400 g	14,7	**5880**
500 g	6,7	3350	500 g	9,3	4650
600 g	2,8	1680	600 g	4,0	2400
650 g	0	0	700 g	1,8	1260

Das Veratrin bewirkt also wie das Coffeïn und das Theobromin eine meist recht ansehnliche Steigerung der Arbeitsfähigkeit des Muskels, indessen ist es wegen seiner starken Wirkung auf das Herz und der der anfänglichen Erregung bald nachfolgenden Lähmung bei Weitem gefährlicher, als diese beiden Xanthinderivate.

Das Coffeïn und Theobromin finden sich in den Genussmitteln vieler Völker, welche vermöge eines gewissen Instinkts die verschiedenen coffeïn- und theobrominhaltigen Pflanzen offenbar durch deren günstige Wirkungen unter anderen heraus kennen lernten.

Es schien mir daher nicht ohne Interesse, auch noch zwei andere in unseren Genussmitteln als specifische und wesentliche Bestandtheile enthaltene Körper in ihren etwaigen Wirkungen auf die Muskel-

Wirkung wegen 2—3 mal so starke Dosen ... und de. Al-
werden. Das Theobromin hatte vo...
den für die Muskeln wirksamen ...
leidenschaft gezogen wurde, ...
Auch die Allgemeinwirk... (Rana esculenta).
geringen Betheiligun...
Coffeïn.

Zu denjen...
leistung bef...
barkeit de...
ergiebt.

rar

	Normal	Kreatin 8 mg
[illegible]	11,8 mm	9,3 mm
[illegible]	15,6 mm	13,0 mm
[illegible]	18,7 mm	15,5 mm
30 g	20,5 mm	17.6 mm
40 g	22,1 mm	19,6 mm
50 g	23,4 mm	21,4 mm
60 g	24,7 mm	22,8 mm
70 g	25,7 mm	24,0 mm
80 g	26,6 mm	25,1 mm
100 g	27,3 mm	26,1 mm

$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} = \frac{68.57}{136.5} = 50,2$ Proc. | $\frac{78.57}{130.5} = 60.2$ Proc.

Das Ergebniss dieses Dehnungsversuches ist folgendes: Die unter dem Einfluss des Kreatins durch die gleichen dehnenden Gewichte bewirkten Verlängerungen des Muskels sind zwar geringer, als im normalen Zustand, nichtsdestoweniger ist die bei der Dehnung des Muskels latent gewordene Arbeit grösser als normal; dies rührt daher, dass die Kreatincurve weit mehr gestreckt verläuft, als die normale. Infolge der grösseren Annäherung des Arbeitsareals der Kreatincurve an die entsprechende Dreiecksfläche wird das wegen der geringeren Höhe der Kreatincurve wegfallende Flächenstück nicht nur ersetzt, sondern sogar übercompensirt.

Die Aenderung der Arbeitsleistung ergeben die folgenden Tabellen:

Erster Kreatinversuch.

Normalbeobachtung			Kreatin 8 mg; 3 Stunden post injectionem		
p	h	p × h	p	h	p × h
100 g	30,8	3080	100 g	32,1	3210
200 g	27,4	5480	200 g	28,1	5620
300 g	23,6	6080	300 g	25,4	7620
400 g	22,3	**8920**	400 g	23,4	9360
500 g	17,0	8500	500 g	20,6	10300
600 g	14,2	8520	600 g	17,6	**10560**
700 g	9,7	6790	700 g	14,0	9800
800 g	2,2	1760	800 g	8,5	6800
850 g	0	0	900 g	3,6	3240
			1000 g	0,7	700

Zweiter Kreatinversuch.

	Normalbeobachtung		Kreatin 5 mg. 3 Stunden post injectionem		
	h	p×h	p	h	p×h
	24,7	2470	100 g	29,4	2940
g	22,5	4500	200 g	24,2	4840
300 g	17,4	**5220**	300 g	20,0	6000
400 g	13,0	5200	400 g	15,2	**6080**
500 g	9,0	4500	500 g	10,0	5000
600 g	5,5	3300	600 g	5,0	3000
650 g	1,0	650	650 g	0	0

Dritter Kreatinversuch.

Normalbeobachtung			Kreatin 6 mg. 3 Stunden post injectionem		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,3	2630	100 g	30,5	3050
200 g	21,6	4320	200 g	24,7	4940
300 g	16,8	**5040**	300 g	21,5	6450
400 g	11,0	4400	400 g	17,2	**6880**
500 g	3,5	1750	500 g	13,2	6600
550 g	0	0	600 g	6,0	3600
			650 g	0	0

Das Kreatin erhöht also das Arbeitsmaximum des Muskels.

Alkohol.

Der Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit wurde in absichtlich so klein gewählten Dosen studirt, dass noch keine Narkose eintrat, da es für den Alkohol, insofern er als Genussmittel dient, ohne Interesse ist, wie die das centrale Nervensystem bereits lähmenden grösseren Gaben auf den Muskel einwirken.

Erster Alkoholversuch.

Normalbeobachtung			Alkoholinjection: 0,6 ccm einer 30proc. Alkohollösung; 1 St. nach der Injection		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	30,0	3000	100 g	30,3	3030
200 g	27,0	5400	200 g	26,2	5240
300 g	22,5	6750	300 g	21,8	6540
400 g	17,0	**6800**	400 g	16,4	**6560**
500 g	11,0	5500	500 g	11,2	5600
600 g	4,0	2400	600 g	5,2	3120
650 g	0	0	650 g	0	0

die Hubhöhen wieder etwas steigern konnte, aber doch nie wieder trotz maximaler Reize die anfängliche Hubhöhe annähernd mehr erreichte; letztere Thatsache beweist, dass auch die Arbeitsfähigkeit der Muskelsubstanz durch die Reizung beeinträchtigt wurde. Die Cu-Vergiftung wird dadurch besonders complicirt im Gegensatz zu anderen Vergiftungen, dass ausser der Arbeitsfähigkeit auch noch zugleich die Erregbarkeit bei den Reizungsversuchen so rasch vermindert wird, und zwar nimmt die letztere etwas rascher ab, als die erstere.

	h	Rollenabstand
	35 mm	24 cm (maximaler Reiz)
Nach weiteren 10 Minuten	28,4 mm	24 cm
= 15 Minuten	21 mm	21 cm
	31 mm	18 cm (maximaler Reiz)
= ca. 20 Minuten	31 mm	14 cm (maximaler Reiz)
= 30 Minuten	19 mm	10 cm (maximaler Reiz)

Die folgenden 2 Versuche zeigen, dass die Fähigkeit des Muskels, Arbeit zu leisten, durch Wiederholung der Reizversuche in ganz ähnlicher Weise abnimmt, wie es der vorstehende Versuch für die Erregbarkeit vom Nerven aus zeigt.

Normalbeobachtung		CuO 0,015 Erste Beobachtungsreihe 3 h. p. inj.		Zweite Beobachtungsreihe		Dritte Beobachtungsreihe	
p	h	p	h	p	h	p	h
100 g	31 mm	100 g	32 mm	100 g	28,0 mm	100 g	15,7 mm
200 g	25,2 mm	—	—	200 g	23,0 mm	200 g	6,7 mm
300 g	21,0 mm	—	—	300 g	18,0 mm	300 g	1,2 mm
400 g	18,6 mm	400 g	19,2 mm	400 g	7,0 mm		
500 g	9,2 mm	—	—	450 g	1,0 mm		
600 g	4,2 mm	—	—				
650 g	1,1 mm	650 g	2,0 mm				

In der ersten Beobachtungsreihe, die 3 Stunden nach der Injection der Kupferlösung ausgeführt wurde, untersuchte ich die Arbeitsleistung des vergifteten Muskels nur mittelst 3 Gewichten, um die grösste Hubhöhe, die absolute Kraft und einen dem Arbeitsmaximum nahe liegenden Werth kennen zu lernen. Ich beschränkte mich aus dem Grunde zunächst auf diese wenigen Reizversuche, um den Muskel nicht unnöthig zu schädigen. Die Vergleichung der in dieser ersten Beobachtungsreihe erhaltenen Zahlen zeigt keine Verminderung gegenüber den Werthen der Normalbeobachtung, sondern eine kleine Erhöhung, die aber von keinem besonderen Werth ist. Die Vergleichung der ersten nach der Kupfervergiftung angestellten Beobachtungsreihe mit den späteren zeigt deutlich, dass die deletären

Eigenschaften des Kupfers erst unter dem Einflusse der Innervationsreize zur Geltung kommen. Aehnlich hat Pohl für die nach Monobromessigsäure auftretende eigenartige Muskelstarre schon früher die Wichtigkeit der Nervenimpulse nachgewiesen, indem, wenn dieselben fehlten, z. B. bei durchschnittenem Nerven, die entsprechenden Muskeln von der Starre verschont blieben. Ein zweiter Versuch mit Kupfervergiftung an Rana esculenta sei als weiteres Beispiel angeführt.

Normalbeobachtung		Erste Beobachtungsreihe nach CuO 0,015		Zweite Beobachtungsreihe nach CuO 0,015	
p	h	p	h	p	h
100 g	32 mm	100 g	29,3 mm	100 g	20,3 mm
200 g	26 mm	200 g	24,8 mm	200 g	12,0 mm
300 g	21,4 mm	300 g	20,5 mm	300 g	6,0 mm
400 g	14,4 mm	400 g	14,0 mm	350 g	3,5 mm
500 g	10,0 mm	500 g	5,5 mm	400 g	1,0 mm
600 g	5,5 mm	550 g	2,4 mm		
650 g	0				

Nach Cl. Bernard bewirkt das Rhodankalium directe Lähmung der Muskelsubstanz; ich stellte daher mit diesem Salz zum Vergleich mit Kupfer ebenfalls Versuche an und fand, dass es die Arbeitsfähigkeit des Muskels herabsetzt, dass aber die Erregbarkeit vom Nerven aus nicht, wie beim Kupfer, gleichzeitig in Mitleidenschaft gezogen wird.

Versuchsbeispiel für die Rhodankaliumvergiftung: Rana esculenta (35 g schwer).

Normalbeobachtung		CNSK 0,2 subcutan. 2 Stunden p. inject.	
p	h	p	h
100 g	28 mm	100 g	19,6 mm
200 g	22 mm	200 g	11,5 mm
300 g	16,8 mm	300 g	3,7 mm
400 g	10,4 mm	350 g	0
500 g	7,0 mm		
600 g	2,4 mm		

Dass durch die Reizversuche keine wesentliche Erregbarkeitsabnahme stattgefunden hatte, ergab sich daraus, dass nach denselben die Hubhöhe für 100 g von 19,6 mm nur auf 19,2 mm gesunken war.

Unter den erregenden Giften wurde zunächst Physostigminsalicylat geprüft.

Auf den ruhenden Muskel wirkt es in der Weise ein, dass es seine Dehnbarkeit vermindert. Es liegt nahe zu vermuthen, dass die

Verminderung der Dehnbarkeit abhängt von der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins auf die Muskelfasern selbst, und dass dieselben dehnenden Gewichte den durch Physostigmin reizbarer gemachten Muskel mehr zu Verkürzungen reizen müssen, als im Normalzustande.

Dehnungsversuch am ruhenden Muskel. Ordinaten der Dehnungscurven des unvergifteten und des Physostigminmuskels. Einheit der Abscisse = 10 g.

Gewichte	Normalbeobachtung	Nach Physostigminsalicylat 0,004
10 g	11,3 mm	8,0 mm
20 g	14,4 mm	10,3 mm
30 g	16,2 mm	12,4 mm
40 g	17,7 mm	13,7 mm
50 g	19,0 mm	14,9 mm
60 g	20,0 mm	15,8 mm
70 g	20,7 mm	16,4 mm
80 g	21,3 mm	17,2 mm
90 g	22,0 mm	18,0 mm
100 g	22,6 mm	18,7 mm
$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}}$ =	$\frac{83,9}{113}$ = 74,2 Proc.	$\frac{49,84}{93,5}$ = 53,3 Proc.

In Worten lautet das Ergebniss dieser Zahlen: Unter dem Einflusse des Physostigmins nimmt die Dehnbarkeit des Muskels ab und die Dehnungscurve verläuft stärker gekrümmt, als im unvergifteten Zustande.

Durch die grösseren Physostigmingaben (0,008 g) wird die Arbeitsleistung des Muskels durchaus nicht erhöht, sondern vermindert, und zwar durch die gleichmässige Abnahme sowohl der Hubhöhe, wie der absoluten Kraft, wie aus folgender Tabelle hervorgeht:

Normalbeobachtung		Nach 0,008 Physostigminsalicylat	
p	h	p	h
100 g	25,8	100 g	15,3
200 g	18,4	200 g	7,3
300 g	10,0	300 g	3,1
400 g	4,0	350 g	0,5
450 g	0,8		

Bereits bei kleineren Physostigmingaben zeigte der tetanisirte Muskel ein eigenartiges Verhalten, derart, dass er beim Beginn des Tetanus sich zwar sofort auf die volle Höhe contrahirt, aber nicht auf derselben aushielt, sondern direct bis zur halben Hubhöhe erschlafft, um am Ende der halben Secunde mit dem Aufhören der Reizung vollständig erschlafft in die alte Ruhelage zurückzukehren.

Beistehendes Myogramm (Fig. 7) zeigt diese eigenthümliche, noch eines späteren speciellen Studiums bedürftige Tetanuscurve des Physostigminmuskels.



Fig. 7.

Coffeïn.

Die Wirkung des Coffeïns hängt sehr von der angewandten Dosis ab. Kleinere Mengen, wie 2 mg oder besser noch unter 1 mg, lassen die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels regelmässig zunehmen, ebenso erhöhen diese kleinen Gaben die Arbeitsfähigkeit des thätigen Muskels, wie aus folgenden Versuchsbeispielen hervorgeht:

Dehnungscurven des ruhenden Gastrocnemius von Rana temporaria.

I. Gewichte	Normalbeobachtung	2 Stund. nach 0,002 Coffeïn	II. Gewichte	Normalbeobachtung	3 Stund. nach der Inject. v. Coffeïn 0,7 mg
10 g	9,7 mm	10,0 mm	10 g	8,8 mm	7,6 mm
20 g	13,0 mm	14,0 mm	20 g	11,7 mm	11,0 mm
30 g	15,4 mm	16,0 mm	30 g	14,2 mm	13,2 mm
40 g	17,3 mm	17,5 mm	40 g	15,7 mm	15,1 mm
50 g	18,4 mm	20,0 mm	50 g	17,1 mm	16,7 mm
60 g	19,6 mm	21,2 mm	60 g	18,4 mm	18,5 mm
70 g	20,1 mm	22,3 mm	70 g	19,4 mm	20,1 mm
80 g	21,3 mm	23,5 mm	80 g	20,2 mm	21,6 mm
90 g	22,3 mm	24,5 mm	90 g	20,8 mm	23,4 mm
100 g	23,0 mm	25,3 mm	100 g	21,5 mm	25,0 mm
$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} =$	$\frac{60,07}{115}$ = 52 Proc.	$\frac{70,07}{126,5}$ = 55,4 Proc.	$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} =$	$\frac{56,77}{107,5}$ = 52,8 Proc.	$\frac{89,54}{125}$ = 71,6 Proc.

III. Dehnungsversuch nach etwas grösserer Coffeïngabe.

Gewichte	Normalbeobachtung	2 Stund. nach 0,004 Coffeïn
10 g	11,0 mm	9,0 mm
20 g	14,0 mm	12,0 mm
30 g	16,0 mm	14,0 mm
40 g	17,2 mm	15,7 mm
50 g	18,2 mm	17,0 mm
60 g	19,2 mm	17,7 mm
70 g	20,1 mm	18,5 mm
80 g	21,0 mm	19,3 mm
90 g	21,8 mm	20,0 mm
100 g	22,6 mm	20,4 mm
$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} =$	$\frac{54,74}{113}$ = 48,4 Proc.	$\frac{49,4}{102}$ = 48,4 Proc.

Die vorstehenden Versuchsbeispiele zeigen, dass kleine Gabe Coffeïn die Dehnbarkeit der Muskeln erhöhen, grössere (4 mg dagegen dieselbe vermindern. Durch kleine Gaben bekommt di Dehnungscurve einen gestreckteren Verlauf als im Normalzustande bei grösseren wurde er nicht sehr geändert. — Die Aenderung der Ar beitsleistung ist aus folgenden Versuchsbeispielen zu ersehen:

I. Normalbeobachtung			Coffeïn 0,002; 2 Stund. nach der Injectio		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26	2600	100 g	33,3	3330
200 g	21	4200	200 g	28,2	5640
300 g	16	**4800**	300 g	25,5	7650
400 g	12	**4800**	400 g	22,0	**8800**
500 g	6,6	3360	500 g	17,3	8650
600 g	2,0	1200	600 g	13,2	7920
			700 g	9,3	6510
			800 g	4,6	3680
			850 g	0,3	255

II. Normalbeobachtung			Coffeïn 0,7 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	32,4	3240	100 g	36	3600
200 g	28,2	5640	200 g	29,4	5880
300 g	23,0	6900	300 g	27,0	8100
400 g	18,0	**7200**	400 g	24,6	**9840**
500 g	10,5	5250	500 g	19,3	9650
600 g	2,1	1260	600 g	12,0	7200
			700 g	3,0	2100

III. Normalbeobachtung			Coffeïn 0,8 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,4	2640	100 g	30,7	3070
200 g	21,7	4340	200 g	25,4	5080
300 g	16,0	**4800**	300 g	22,5	6750
400 g	10,6	4240	400 g	20,0	**8000**
500 g	2,0	1000	500 g	16,2	**8100**
			600 g	12,2	7320
			700 g	9,0	6300
			800 g	3,0	2400
			850 g	0,5	425

IV. Normalbeobachtung			Coffeïn 4 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	31	3100	100 g	35	3500
200 g	25,6	5120	200 g	26	5200
300 g	21,0	6300	300 g	20,2	**6060**
400 g	16,0	**6400**	400 g	13,3	5320
500 g	9,3	4650	500 g	3,0	1500
550 g	0	0			

Die kleinen Gaben Coffeïn haben einen entschieden vortheil-ıaften Einfluss auf die Arbeitsleistung des Muskels, dessen Arbeits-naximum oft sehr beträchtlich erhöht wurde. Dabei waren ıicht nur die Hubhöhen, sondern auch die absolute Kraft gleichzeitig ɜrhöht. — Bei den grösseren Dosen von Coffeïn (2—4 mg) war die ler optimalen Belastung entsprechende Hubhöhe zwar deutlich ver-grössert, aber die absolute Kraft begann bereits abzunehmen, so dass las Arbeitsmaximum etwas, wenn auch nur unbedeutend, niedriger ıusfiel, als im Normalzustande.

Theobromin.

Da das Theobromin auf den Muskel in demselben Sinne wirkt vie das Coffeïn, wurden auch mit diesem Versuche angestellt, und zwar vurde das Theobromin in der von Gram angegebenen [1]) leichtlös-ichen Form der Doppelverbindung mit Soda und Natriumsalicylat ıngewandt.

Erster Theobrominversuch mit Rana temporaria:

Normalbeobachtung			Theobromin: 2 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	24,0	2400	100 g	28	2800
200 g	20,5	4100	200 g	23,7	4740
300 g	17,4	5220	300 g	20,3	6090
400 g	14,0	**5600**	400 g	17,7	7080
500 g	10,2	5100	500 g	14,0	7000
600 g	6,0	3600	600 g	12,0	**7200**
700 g	2,2	1540	700 g	9,0	6300
750 g	0	0	800 g	5,7	4560
			900 g	3,0	2700
			950 g	0	0

Zweiter Theobrominversuch mit Rana temporaria:

Normalbeobachtung			Theobromin: 2 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,3	2630	100 g	28,1	2810
200 g	22,0	4400	200 g	22,6	4520
300 g	17,8	5340	300 g	20,5	6150
400 g	14,0	**5600**	400 g	18,0	7200
500 g	8,3	4150	500 g	16,0	**8000**
600 g	3,2	1920	600 g	12,2	7320
700 g	1,7	1170	700 g	9,5	6650
			800 g	5,0	4000
			900 g	1,1	990

Das Theobromin erhöht die Arbeitsfähigkeit des Muskels in ganz hnlicher Weise wie das Coffeïn; es müssen aber seiner schwächeren

1) Therap. Monatshefte. 1890. 1. Heft.

Wirkung wegen 2—3 mal so starke Dosen als vom Coffeïn angewandt werden. Das Theobromin hatte vor dem Coffeïn voraus, dass bei den für die Muskeln wirksamen Gaben das Herz weit weniger in Mitleidenschaft gezogen wurde, als durch die entsprechenden Coffeïngaben. Auch die Allgemeinwirkungen traten beim Theobromin wegen der geringen Betheiligung des Nervensystems sehr zurück gegenüber dem Coffeïn.

Zu denjenigen Giften, welche den Muskel zu grösserer Arbeitsleistung befähigen, gehört das Veratrin. Es erhöht die Dehnbarkeit des ruhenden Muskels, wie sich aus der folgenden Tabelle ergiebt.

Veratrin.

Dehnungscurven des ruhenden Gastrocnemius von Rana temporaria. Vergleich in normalen Zustand und bei Veratrinvergiftung.

I.			II.		
Gewichte	Normal	Veratrin 0,3 mg	Gewichte	Normal	Veratrin 0,1 mg
10 g	8,0	9,2	10 g	11,1	12,2
20 g	11,0	12,9	20 g	14,5	17,7
30 g	13,0	15,2	30 g	17,7	21,8
40 g	14,8	17,0	40 g	20,0	25,0
50 g	16,5	18,9	50 g	21,6	27,5
60 g	17,7	20,0	60 g	23,4	29,4
70 g	18,7	21,1	70 g	24,6	31,3
80 g	19,5	22,1	80 g	25,7	32,7
90 g	20,2	23,0	90 g	27,0	34,0
100 g	20,9	23,9	100 g	28,0	35.3
$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} =$	$\frac{58,17}{104.5}$ = 55,6 Proc.	$\frac{66,5}{119,5}$ = 55,6 Proc.	$\frac{\text{Arbeitsareal}}{\text{Dreiecksfläche}} =$	$\frac{79}{140}$ = 56,4 Proc.	$\frac{102,3}{176,5}$ = 57,9 Proc.

Das Ergebniss dieser Zahlen lautet in Worten: Unter dem Einfluss des Veratrins nimmt die Dehnbarkeit des Muskels zu, während die Krümmung der Dehnungscurve keine wesentliche Veränderung erfährt gegenüber dem Normalzustande.

Um die vermehrte Arbeitsleistung des Muskels bei Veratrinvergiftung nachzuweisen, empfiehlt es sich, nicht mehr als $^1/_{20}$ mg Veratrin zu injiciren und auch dann schon die Thiere bereits nach 20 Minuten zu untersuchen, weil bei längerer Zwischenfrist (sonst gewöhnlich 2—3 Stunden) die Leistungsfähigkeit der Muskeln wieder abnimmt. Benutzt wurden Ranae temporariae.

Normalbeobachtung			Veratrin 1/20 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,0	2600	100 g	30,0	3000
200 g	21,8	4360	200 g	25,7	5140
300 g	15,7	4710	300 g	21,7	6510
400 g	11,8	**4720**	400 g	19,0	7600
500 g	7,5	3750	500 g	15,8	**7900**
600 g	2,3	1380	600 g	12,6	7560
650 g	0,7	455	700 g	6,0	4200
			800 g	2,4	1920
			850 g	0,4	340

Zweiter Veratrinversuch. Rana temporaria.

Normalbeobachtung			Veratrin 1/20 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,6	2660	100 g	30,5	3050
200 g	23,0	4600	200 g	24,0	4800
300 g	19,0	5700	300 g	21,5	6450
400 g	14,7	**5880**	400 g	18,8	7520
500 g	9,0	4500	500 g	16,6	**8800**
600 g	3,4	2040	600 g	12,6	7560
650 g	1,2	780	700 g	7,0	4900
			800 g	2,2	1760
			850 g	0	0

Dritter Veratrinversuch. Rana temporaria.

Normalbeobachtung			Veratrin 1/20 mg		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	23,6	2360	100 g	26,2	2620
200 g	19,6	3920	200 g	22,2	4440
300 g	15,7	**4710**	300 g	17,5	5250
400 g	11,2	4480	400 g	14,7	**5880**
500 g	6,7	3350	500 g	9,3	4650
600 g	2,8	1680	600 g	4,0	2400
650 g	0	0	700 g	1,8	1260

Das Veratrin bewirkt also wie das Coffeïn und das Theobromin eine meist recht ansehnliche Steigerung der Arbeitsfähigkeit des Muskels, indessen ist es wegen seiner starken Wirkung auf das Herz und der der anfänglichen Erregung bald nachfolgenden Lähmung bei Weitem gefährlicher, als diese beiden Xanthinderivate.

Das Coffeïn und Theobromin finden sich in den Genussmitteln vieler Völker, welche vermöge eines gewissen Instinkts die verschiedenen coffeïn- und theobrominhaltigen Pflanzen offenbar durch deren günstige Wirkungen unter anderen heraus kennen lernten.

Es schien mir daher nicht ohne Interesse, auch noch zwei andere in unseren Genussmitteln als specifische und wesentliche Bestandtheile enthaltene Körper in ihren etwaigen Wirkungen auf die Muskel-

Zweiter Kreatinversuch.

Normalbeobachtung			Kreatin 5 mg. 3 Stunden post injectionem		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	24,7	2470	100 g	29,4	2940
200 g	22,5	4500	200 g	24,2	4840
300 g	17,4	**5220**	300 g	20,0	6000
400 g	13,0	5200	400 g	15,2	**6080**
500 g	9,0	4500	500 g	10,0	5000
600 g	5,5	3300	600 g	5,0	3000
650 g	1,0	650	650 g	0	0

Dritter Kreatinversuch.

Normalbeobachtung			Kreatin 6 mg. 3 Stunden post injectionem		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	26,3	2630	100 g	30,5	3050
200 g	21,6	4320	200 g	24,7	4940
300 g	16,8	**5040**	300 g	21,5	6450
400 g	11,0	4400	400 g	17,2	**6880**
500 g	3,5	1750	500 g	13,2	6600
550 g	0	0	600 g	6,0	3600
			650 g	0	0

Das Kreatin erhöht also das Arbeitsmaximum des luskels.

Alkohol.

Der Einfluss des Alkohols auf die Muskelarbeit wurde in ab-ichtlich so klein gewählten Dosen studirt, dass noch keine Narkose intrat, da es für den Alkohol, insofern er als Genussmittel dient, hne Interesse ist, wie die das centrale Nervensystem bereits lähmen-len grösseren Gaben auf den Muskel einwirken.

Erster Alkoholversuch.

Normalbeobachtung			Alkoholinjection: 0,6 ccm einer 30 proc. Alkohollösung; 1 St. nach der Injection		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	30,0	3000	100 g	30,3	3030
200 g	27,0	5400	200 g	26,2	5240
300 g	22,5	6750	300 g	21,8	6540
400 g	17,0	**6800**	400 g	16,4	**6560**
500 g	11,0	5500	500 g	11,2	5600
600 g	4,0	2400	600 g	5,2	3120
650 g	0	0	650 g	0	0

Zweiter Alkoholversuch.

Normalbeobachtung			Alkoholinjection genau wie im ersten Versuch		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	27,2	2720	100 g	28,4	2840
200 g	24,0	4800	200 g	25,5	5100
300 g	20,5	6150	300 g	21,3	6390
400 g	17,3	**6920**	400 g	18,1	7240
500 g	13,6	6800	500 g	16,0	**8000**
600 g	11,0	6600	600 g	9,0	5400
700 g	7,0	4900	700 g	3,3	2310
800 g	2,5	2000			

Im ersten Alkoholversuch ist das Arbeitsmaximum nur unbedeutend vermindert, im zweiten dagegen etwas beträchtlicher als normal. Wenn nicht zugleich ausgesprochene Veränderungen in der Hubhöhe für die optimale Belastung (100 g) und erheblichere Veränderungen der absoluten Kraft des Muskels ebenfalls vorhanden sind, kann es sich um kleinere Unregelmässigkeiten handeln, wie sie an gar nicht vergifteten, aber im Uebrigen genau so operirten Fröschen als erlaubte Schwankungen in Anschlag zu bringen sind, auch bei sorgfältigster Vermeidung von erschöpfenden Blutungen oder anderweitiger störender Zwischenfälle. Zum Vergleich sei ein Versuchsprotokoll für die beiden Wadenmuskeln eines Frosches mitgetheilt, von welchen der eine Gastrocnemius bald nach der Operation, der andere wenige Stunden später untersucht wurde.

Rechter Gastrocnemius			Linker Gastrocnemius		
p	h	p×h	p	h	p×h
100 g	28,3 mm	2830	100 g	29,1 mm	2910
200 g	24,6 mm	4920	200 g	25,6 mm	5120
300 g	21,0 mm	6300	300 g	22,0 mm	6600
400 g	18,0 mm	7200	400 g	19,1 mm	7640
500 g	16,2 mm	**8100**	500 g	17,3 mm	**8650**
600 g	13,4 mm	8040	600 g	12,9 mm	7740
700 g	9,6 mm	6720	700 g	8,7 mm	6090
800 g	4,5 mm	3600	800 g	4,5 mm	3600
900 g	1,3 mm	1170	900 g	1,0 mm	900

Schlussbemerkungen.

Die eingehendere Betrachtung der von Boudet und von Blix mitgetheilten Dehnungsversuche, sowie meine eigenen Beobachtungen haben ergeben, dass weder für den lebenden ruhenden Muskel, noch auch für den zuckenden Muskel die Krümmung der Dehnungscurve derart beschaffen ist, dass man die Gesetzmässigkeit ihres Ver-

laufes in einer so präcisen exacten Form, wie sie die Wertheim'sche Gleichung $y^2 = ax^2 + bx$ vorstellt, ausdrücken könnte. Man kann ganz allgemein nur sagen, dass mit zunehmender Last die Dehnbarkeit des Muskels immer geringer wird. Es hat sich ferner als sehr wahrscheinlich erwiesen, dass diese Abnahme der Dehnbarkeit besonders bei solchen Belastungen geringer wird, welche im Verhältniss zum Querschnitt des Muskels als beträchtlichere angesehen werden müssen. Die bewirkte Dehnung an und für sich übt einen mechanischen Reiz, welcher den Muskel zur Verkürzung bringt und somit die Versuchsbedingungen in nicht mehr übersehbarer Weise complicirt. Aber auch der Anfangstheil der Dehnungscurve fügt sich nicht der Wertheim'schen Gleichung, und es ist die Frage vielleicht nicht ohne Interesse, auf welche Weise an einem Substrat, dessen Dehnungscurve als gerade Linie bekannt ist, eine gekrümmte Dehnungscurve zu Stande gebracht werden könnte: erstens dadurch, dass man mit jeder neuen Belastung die Länge des gedehnten Objectes verkürzen würde; eine solche anatomische Einrichtung findet sich nicht am Muskel, wohl aber könnten die durch stärkere Lasten wachgerufenen Verkürzungstendenzen in diesem Sinne wirken. Die zweite Möglichkeit, die Dehnbarkeit mit steigender Last zu vermindern, würde in einer successiven Verbreiterung des bei der Dehnung in Anspruch genommenen Querschnitts bestehen. Diese zweite Möglichkeit ist, wenn man den anatomischen Bau eines Muskels sich vergegenwärtigt, weit eher erfüllt. Nimmt man an, die Dehnungscurve jeder einzelnen Muskelfaser sei wie bei jedem nicht-organisirten Körper eine gerade Linie, so muss die Dehnungscurve des Gesammtmuskels in dem Falle eine gekrümmte Gestalt annehmen, wenn nicht alle seine einzelnen Fasern selbst zwischen den gleichen Ansatzpunkten die gleiche Länge haben, indem nur z. B. die in der Mitte liegenden in gerader Linie zwischen den Ansatzpunkten verlaufen, während die in der Peripherie befindlichen Bogen bilden. Im völlig entspannten Zustand eines von seiner Sehneninsertion getrennten und nur durch sein eigenes geringes Gewicht gespannten Muskels können daher nun die kürzesten Fasern wirklich gerade gespannt sein. Fängt man nun an den Muskel zu dehnen, so werden durch ein kleines Gewicht nur diese wenigen gestreckten Fasern zunächst in Anspruch genommen und wegen der Kleinheit des wirksamen Querschnitts ist die erste Verlängerung die stärkste. Es sind aber durch die Zunahme der Gesammtlänge des Muskels mehrere Fasern, die anfangs zwar nicht gespannt waren und vielleicht etwas bogenförmig oder geschlängelt verliefen, nun zu ihrer natürlichen Länge gerade gestreckt worden. Ein weiterer dem früheren gleicher Gewichtszusatz nimmt auch diese

wenigen kurzen Fasern in Anspruch und wird eine geringere Dehnung als das erste Mal bewirken können, weil jetzt durch die grössere Zahl der zu dehnenden Fasern der wirksame Querschnitt zugenommen hat. Erst nach einigen weiteren Gewichtszusätzen wird die gesammte Fasermasse des Muskels successive in Betheiligung genommen worden sein, erst von dieser Belastung ab kann man den Muskel als ein Gebilde mit wirklich unveränderlichem Querschnitt betrachten, dessen Verlängerungen den einwirkenden Lasten direct proportional sein müssten, und dies wird auch geschehen, trotzdem die einzelnen Fasern nicht gleich stark gespannt sind, indem ein gewisses Mittel der Spannung resultirt.

Die Dehnungscurve wäre demnach für die nun weiter folgenden Gewichte geradlinig. Für den todten Muskel hat Wertheim dies Verhalten durch seine Hyperbelgleichung ausgedrückt; denn die Zuwüchse der y werden dann fast gleich, wenn die Lasten x allmählich so gross geworden sind, dass die ersten Potenzen von x (das Glied bx) gegen die zweiten Potenzen von x (das Glied ax^2) nicht mehr von Belang sind. Am lebenden Muskel wird die endliche Geradlinigkeit wieder dadurch verwischt, dass derselbe durch den Dehnungreiz als irritables Gebilde sich zu contrahiren anfängt. Die Aufsuchung einer neuen Curvengleichung wäre unter solchen Umständen ein wenig aussichtsvolles Beginnen.

Bei der mikroskopischen Vergleichung der Längsschnitte eines in entspanntem Zustand mittelst 1 Proc. OsO_4 gehärteten Froschsartorius und eines bei einer Spannung von 10 g gehärteten fand ich die äusseren Fasern des ungespannt gehärteten Muskels straff verlaufend, während die mehr nach der Mitte gelegenen wellenförmig geschlängelt waren, und zwar die mittelsten am stärksten. Immerhin könnte ein solches Bild auch nur ein Artefact sein, welches bei dem ungespannt gehärteten Muskel die äusseren, zunächst durch den Reiz der Osmiumsäure getroffenen Muskelfasern durch leichte Contraction zu Stande gebracht hätte. Der mit 10 g Spannung gehärtete Muskel hatte durchgängig geradlinigen Faserverlauf. Indessen sieht man sehr oft auch an dem nach Durchschneidung der Achillessehne sich retrahirenden Gastrocnemius bei Betrachtung seiner spiegelnden Oberfläche kleine Falten, die nur daher rühren können, dass die Muskelfasern der tieferen Schichten kürzer sind, als die der oberflächlichsten Schichten. — Schematisch kann man die Dehnungscurve eines Muskels in der Weise nachahmen, dass man die oberen Enden einer Anzahl ungleich langer Gummifäden in demselben Niveau zusammenschnürt und ebenso auch die unteren Enden. Man erhält auf diese Weise ein System von Fasern, in welchem im entspannten Zustande nur eine, die kürzeste Faser, gespannt ist, während die übrigen mehr oder weniger stark gekrümmte Bogen bilden. Führt man einen Belastungsversuch durch, so bekommt man eine in ihrem Anfangstheile nach der Abscisse

; Dehnungscurve, ähnlich der Muskelcurve; erst wenn alle Fasern at sind, verläuft die Curve geradlinig weiter.

ährend die successive Zunahme des wirksamen Querschnitts ach der Abscisse concave Dehnungscurve erzeugt, muss eine ive Verminderung desselben nothwendig eine nach der se convexe Dehnungscurve entstehen lassen.

s die beste Illustration hierfür reproducire ich in Fig. 8 die aus Marey's „Du mouvement dans les fonctions de la vie. 868". Diese ausgezogene Dehnungscurve erzeugte Marey durch irliches Einfliessenlassen von Queck- in ein an dem unteren Muskelende ngtes Gefäss. Von 0 bis a ist die nach der Abscisse concav und kurz noch geradlinig; bei a ist der Wende- der Curve, wo sie in die Convexität ht. Da die Continuitätstrennung bei uskel aber nicht wie bei einem zer- den Metalldraht plötzlich, sondern all- h erfolgt, so müssen sich nothwen- eise die einzelnen Fasern nach einander ren Sehnenansätzen loslösen, wodurch rksame Querschnitt dementsprechend kleiner und kleiner und die an den iden Fasern bewirkte Dehnung immer itlicher wird. Interpretirt man die y'sche Dehnungs- und Abreisscurve in Weise, so muss bezüglich der ein- Fasern im convexen Theil der Curve egentheil von dem stattfinden, was in oncaven Theil passirt. Während der ität nimmt der wirksame Querschnitt während der Convexität nimmt er ab.



Fig. 8.
Graphique de l'allongement et de la rupture d'un muscle sous une charge indéfiniment croissante.

ir die physiologische Function des Muskels hat ein derartiges ement der Fasern den Vortheil, dass der ruhende Muskel en passiven Excursionen gegenüber einen weit geringeren stand bietet, als bei gleichmässiger Faserlänge; erst bei stär- passiven Längenveränderungen bewirkt der in Action tretende e Querschnitt des gedehnten ruhenden Muskels eine prompte ung der sonst leichter eintretenden schädlichen Zerrung der Ge- während eine ebenso starke Dämpfung der kleineren Excursionen Leichtigkeit und deren Spielraum unnöthig behindern würde.

Für den thätigen Zustand des Muskels hat die Anordnung verschieden langer, resp. verschieden gespannter Fasern gleichfalls den Vortheil, dass bei kleinerem zu überwindendem Widerstand, wie z. B. bei feineren Bewegungen, nur wenige Fasern einwirken, während, wenn alle zugleich wirkten, die Bewegungen leicht zu brüsk werden würden. Ist dagegen der zu überwindende Widerstand grösser, so reicht die Kraft der kürzeren Fasern nicht mehr allein aus zur Weiterbewegung des Widerstandes; die längeren Fasern contrahiren sich nicht mehr leer, wie bei den kleinen Widerständen, sondern nehmen die Last so weit mit sich, bis ihre Spannung mit der Last sich im Gleichgewicht befindet. Ein Muskel, aus verschieden langen Fasern in der angeführten Weise gebaut, ist auf sehr einfache und vollkommene Art befähigt, sich den zu überwindenden Widerständen sogar noch während des Verlaufs seiner Zuckung anzupassen.

Da der Muskel bei gleicher Reizstärke vom Nerven aus mit ansteigenden Belastungen erst bei einem bestimmten Gewicht die grösste Hubhöhe erreicht, so lässt sich daraus schliessen, dass seine Reizbarkeit für diese Spannung am grössten ist. Dieses Belastungsoptimum erhielt sich bei der Einwirkung sowohl erregender, wie lähmender Gifte fast unverändert; es ist demnach eine allgemeine Eigenschaft des Muskels.

IV.

Ueber die Folgen subcutaner und intraperitonealer Hämoglobininjectionen.

Nach experimentellen Untersuchungen des Herrn Dr. Heinrich Gorodecki.

Mitgetheilt von

E. Stadelmann
in Dorpat.

In einer Reihe von Arbeiten, die vorzugsweise in diesem Archiv[1]) veröffentlicht worden sind, habe ich den Einfluss studirt, den im Blute frei circulirendes gelöstes Hämoglobin auf die Zusammensetzung und Ausscheidung der Galle hat. Diese Untersuchungen wurden in der Weise angestellt, dass ich einmal reines, krystallinisches Hämoglobin in gelöstem Zustande den Versuchsthieren direct in die Blutbahn injicirte und zweitens denselben Gifte beibrachte, welche, wie Toluylendiamin, Arsenwasserstoff, die Blutkörperchen auflösen und auf diese Weise direct freies, nicht mehr an die Blutkörperchen gebundenes Hämoglobin im Circulationssystem entstehen lassen und den einzelnen Organen zuführen. Diese an Hunden mit constanter Gallenfistel angestellten Versuche ergaben, um dieselben in wenige Worte zusammenzufassen, das unzweifelhafte eindeutige Resultat, dass die Leber sich eines nicht unerheblichen Theiles dieses frei und gelöst circulirenden Blutfarbstoffs (selbst von einer anderen Thierspecies) bemächtigt, um denselben in Bilirubin umzuwandeln, wobei die Galle erhebliche Veränderungen in Aussehen, Menge, Consistenz, Zusammensetzung erleidet, alles Momente, die das Auftreten eines Icterus, und zwar eines hepatogenen, begünstigen, resp. bewirken.

An anderer Stelle[2]) habe ich dann dargelegt, dass man diesen Icterus nicht als polycholen, sondern nur als polychromen, resp. pleiochromen bezeichnen darf, d. h. mit anderen Worten, dass bei diesen

---

1) XIV., XV., XVI. u. XXIV. Bd.

2) Deutsches Archiv f. klin. Med. XLIII. Bd.

pathologischen Zuständen zwar vermehrter Gallenfarbstoff gebildet wird, dass aber die anderen Componenten der Galle, besonders Wasser und Gallensäuren, durchaus nicht die gleiche Vermehrung zeigen wie jener, sondern dass im Gegentheil bei Vermehrung des Gallenfarbstoffs Sinken der Gallensäuren und der Gallenmenge die Regel zu sein scheint. Die übrigen Gallenbestandtheile wurden bei diesen Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Dass Blut vom Magen aus diesen Einfluss auf die Gallenzusammensetzung nicht hat, ist von Vossius[1]) u. A. nachgewiesen worden. Es blieb noch übrig, zu untersuchen, wie sich das subcutan, resp. intraperitoneal eingeführte Hämoglobin nach diesen Richtungen verhält, eine Arbeit, die ich Herrn Dr. Gorodecki[2]) zu unternehmen aufforderte und über die ich, da sie im Anschluss und zur Vervollständigung meiner früheren Arbeiten allgemeineres Interesse beanspruchen dürfte, hier kurz berichten möchte.

Ueber die Versuchsanordnung gehe ich rasch hinweg, dieselbe entsprach der bei den früheren Versuchen von Vossius und mir und ist daselbst näher beschrieben; auch kann ich hier auf die Arbeit von Herrn Dr. Gorodecki verweisen. Der Apparat, an dem die Untersuchungen vorgenommen wurden, war ein grosses Vierordt'sches Spectroskop von Schmiedt und Hänsch, das auf seine Genauigkeit noch einer ausführlichen Controle unterzogen wurde. Die geringen Fehler wurden nach einer speciell ausgearbeiteten Correctionstabelle ausgeglichen. Herr Gorodecki untersuchte im Roth des Spectrums, und zwar an einer Stelle, welche einer Einstellung der Vierordt'schen Alhidade auf den Theilstrich 9 entsprach, und bestimmte für diesen Bezirk das Absorptionsverhältniss des Bilirubin $A = 0{,}00139$. Auch die Lichtschwächung des mit destillirtem Wasser gefüllten Gefässes wurde gebührend berücksichtigt und der dadurch entstehende Fehler eliminirt.

Das mit constanter Gallenfistel versehene Thier wog ca. 21 Kilo, wurde auf Stickstoffgleichgewicht gebracht und schied bei constanter Nahrungszufuhr im Durchschnitt in 12 Stunden:

133,71 ccm Galle mit
76,16 mg Farbstoff,
2,81 Gallensäuren aus.

---

1) Quantitative spectralanalytische Gallenfarbstoffbestimmungen. Dissertat. Giessen 1879.

2) Ueber den Einfluss des experimentell in den Körper eingeführten Hämoglobins auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Dorpater Dissert. 1889.

Das zu verwendende Hämoglobin wurde aus Pferdeblut nach der hier üblichen von Alexander Schmidt vielfältig erprobten Methode dargestellt, die in den Arbeiten von Zinoffsky[1]) und Krüger[2]) ausführlicher angegeben ist. Die so erhaltenen Krystalle sind für diese Versuche als genügend rein zu betrachten. Sie wurden in 0,6 proc. NaCl-Lösung unter Zusatz einer Spur von Natronlauge gelöst, bei 37° C. injicirt. Durch einen Controlversuch wurde festgestellt, dass Chlornatriumlösung in der verwendeten Concentration und Menge keinen Einfluss bei subcutaner Injection auf die Galle und ihre Zusammensetzung hatte. Ich führe diesen Controlversuch noch speciell an, bevor ich auf die eigentlichen Experimente übergehe.

Den 22. Januar.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in ‰	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—10	7	11,02	15,63	3,5	5,51	Injection um 8 Uhr von 172,66 NaCl-Lösung
10—12	13,5	14,07	10,42	6,75	7,03	
12—2	19	15,36	8,08	9,5	7,68	
2—4	23	13,86	6,03	11,5	6,93	
4—6	25	15,51	6,20	12,5	7,75	
6—8	28	14,27	5,10	14	7,13	
8—8	115,5	84,09	7,28	9,62	7,01	Gallensäuren 2,7667

Der Harn vollständig normal.

Den 22.—23. Januar Nachts

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in ‰	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—12	40	26,49	6,62	10	6,62	
12—4	39	24,08	6,17	9,75	6,02	
4—8	40	27,18	6,32	10,75	6,74	
8—8	122	77,75	6,37	10,17	6,48	Gallensäuren 2,88

Harn normal.

Versuch I. Den 8. Januar.

10,025 feuchte Hämoglobinkrystalle werden in 200 ccm durch Natronlauge schwach alkalisch gemachter 0,6 proc. Kochsalzlösung aufgelöst, filtrirt. Von Filtrat werden 10 ccm auf den Trockenrückstand verarbeitet,

1) Ueber die Grösse des Hämoglobinmoleküls. Dissert. Dorpat 1885.

2) Beobachtungen über die Absorption des Lichtes. Zeitschrift für Biologie. XXIV. Bd.

von dem Reste werden 169 ccm auf 32° C. erwärmt dem Thiere an mehreren Stellen unter die Haut gespritzt. Auf jede Injectionsstelle kamen 7,8 ccm.

Der Trockenrückstand (nach Abzug des darin enthaltenen NaCl) betrug in den 10 ccm 0,187. Es waren dem Thiere also 3,16 Hämoglobin, d. i. 0,15 pro Kilo Körpergewicht beigebracht worden. Die Injection fand um 11 Uhr Morgens statt.

Zeit	Galle in in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/ooo	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—10	9,5	7,9	8,32	4,75	3,95	
10—12	14	10,7	7,64	7	5,35	Injection vgl. oben
12—2	21	12,39	5,9	10,5	6,19	
2—4	23	14,93	6,48	11,5	7,46	
4—6	23	12,49	5,43	11,5	6,24	
6—8	18,5	13,84	7,48	9,25	6,92	
8—8	109	72,25	6,63	9,07	6,02	Gallensäuren 3,03

Harn normal.

Nachts vom 8.—9. Januar.

Zeit	Galle in in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/ooo	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—12	35	34,93	9,98	8,75	8,73	
12—4	10	39,06	39,06	2,5	9,76	Galle ausserordentlich zähe und dickflüssig
4—8	6	29,98	49,96	1,5	7,49	
8—8	51	103,97	20,39	4,25	8,66	Gallensäuren 2,0

Der Harn enthält weder Eiweiss, noch Gallenfarbstoff, zeigt vor dem Spectroskop keine Hämoglobinstreifen. Icterus der Scleren nicht vorhanden.

Den 9. Januar.

Zeit	Galle in in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/ooo	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—10	13	20,16	15,51	6,5	10,08	
10—12	6	21,00	35,00	3	10,50	Galle sehr zähe, zeigt vor dem Spectroskop keine Hämoglobinstreifen
12—2	4	13,63	34,07	2	6,82	
2—4	5	26,47	52,94	2,5	13,23	
4—6	6	24,09	33,50	3	10,04	
6—8	5	16,64	33,28	2,5	8,32	
8—8	39	117,99	30,25	3.25	9,83	Gallensäuren 1,57

Urin normal, enthält Spuren von Gallenfarbstoff. Kein Icterus. Die Beobachtungen werden für 16 Stunden ausgesetzt und dann wieder aufgenommen.

Den 10. Januar.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		pro Stunde		Bemerkungen
		in mg	in ‰₀	Galle	Farbst.	
12—2	13,5	11,77	8,77	6,75	5,88	Galle von normaler Consistenz
2—4	13	12,28	9,45	6,5	6,14	
4—6	21	14,72	7,01	10,5	7,36	
12—6	47,5	38,77	8,16	7,92	6,46	Gallensäuren 1,82
f 12 St. rechnet	95	77,54	8,16	7,92	6,46	Gallensäuren 3,64

Urin normal.

Wir sehen also, dass die Wirkung auf die Gallensecretion erst 10 Stunn nach der Injection beginnt und sich äussert in einer sehr erheblichen rminderung der Gallenmenge, verbunden mit einer bedeutenden Zähigit, Dickflüssigkeit und erhöhtem Farbstoffgehalt.

Dieses Stadium dauert jedenfalls mehr als 24 Stunden. Die Gallennge sank bis auf $^1/_3$, die Gallenfarbstoffausscheidung dagegen wies e Erhöhung um 45,2 Proc. gegenüber der Norm auf, während der tten 12stündigen Periode sogar um 56 Proc. Die Gallensäuren, welche den ersten 12 Stunden des Versuchs in normaler Menge ausgeschieden rden, erfuhren in den nächsten 24 Stunden eine Verminderung um ,8 Proc., während der dritten 12stündigen Periode sogar um 44,5 Proc. Laufe der vierten 12stündigen Periode hatten sich die betreffenden Verlerungen offenbar schon zurückgebildet, da am 10. Januar schon fast nz normale Verhältnisse vorlagen (normale Farbstoffmenge, etwas ernte Gallensäurenausscheidung, etwas verminderte Gallenmenge).

Versuch II. Den 17. Januar.

10,82 feuchter Hämoglobinkrystalle wurden in 200 ccm 0,6proc. ıCl-Lösung, durch Natronlauge schwach alkalisch gemacht, gelöst, filtrirt. ›m Filtrat wurden 172,3 ccm auf 37° C. erwärmt dem Thiere subcutan ıigebracht. Auf jede Injectionsstelle kamen dabei 15,66 ccm. 10 ccm sselben Filtrates gaben einen Trockenrückstand von 0,2983 (nach Abzug r 0,06 NaCl), folglich waren 5,14 Hämoglobin, d. i. 0,24 pro Kilo Körrgewicht injicirt. Die Injection fand um 10 Uhr Morgens statt.

Den 17. Januar.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff		pro Stunde		Bemerkungen
		in mg	in ‰₀	Galle	Farbst.	
8—10	25	15,52	6,21	12,5	7,76	
10—12	25	16,28	6,51	12,5	8,14	Injection vgl. oben
12—2	25	13,62	5,45	12,5	6,81	
2—4	27	15,07	5,58	13,5	7,53	
4—6	20	15,02	7,51	10	7,51	
6—8	16	15,36	9,60	8	7,68	
8—8	138	90,87	6,58	10,66	7,57	Gallensäuren 3,06

Harn normal.

Den 17.—18. Januar Nachts.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/₀₀₀	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—12	41	37,27	9,09	10,25	9,31	
12—4	46	42,69	9,28	11,5	10,67	
4—8	36	44,48	12,36	9	11,12	
8—8	123	124,44	10,12	10,25	10,37	Gallensäuren 2,78

Harn normal, kein Icterus.

Den 18. Januar.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/₀₀₀	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—10	12	15,87	13,06	6	7,93	Galle recht dickflüssig
10—1	20	24,72	12,36	6,66	8,24	Anfangs sehr dickflüssig, später weniger
1—4	30	30,18	10,06	10	10,06	
4—6	20	16,44	8,22	10	8,22	} Galle von normaler Consistenz
6—8	20	15,16	7,58	10	7,58	} Galle von normaler Consistenz
8—10	102	102,37	8,5	8,5	8,53	Gallensäuren 2,87

Harn normal, kein Icterus.

Auch bei diesem Versuche sehen wir während der ersten 12stündigen Periode nur eine mässige Steigerung der Farbstoffausscheidung (es sind 11,96 Proc.) stattfinden. In den folgen 24 Stunden betrug die Gallenfarbstoffvermehrung 48,4 Proc., in der zweiten 12stündigen Periode sogar 61 Proc. Der Versuch ergab ein etwas von dem vorigen abweichendes Resultat, indem die Dickflüssigkeit der Galle viel weniger ausgeprägt war und auch sehr spät auftrat, sowie nur kurze Zeit anhielt. Mit dem Ende der dritten 12stündigen Periode schien die Galle wieder normales Verhalten zu zeigen, der Versuch konnte als abgeschlossen betrachtet werden. Die Gallensäuren zeigten diesmal keine Verminderung.

Versuch III.

Den 28. Januar 13,94 feuchter Hämoglobinkrystalle in 250 ccm 0,6 proc. NaCl-Lösung, durch wenig Natronlauge schwach alkalisch gemacht, gelöst, filtrirt. Vom Filtrat werden 230 ccm auf 37⁰ C. erwärmt dem Thiere in die Peritonealhöhle injicirt. 10 ccm des Filtrats geben (nach Abzug von 0,06 NaCl) 0,222 Trockenrückstand; somit waren 5,11 Hämoglobin, d. i. 0,24 pro Kilo Körpergewicht dem Thiere beigebracht worden.

Die Injection fand um 9 h. 30 m. statt. Nach der Injection ist das Thier sehr unruhig. Um 10 h. 45 m. wird die des Morgens genossene Ration erbrochen. Der Hund beruhigt sich bald und zeigt keine weiteren Abnormitäten, vor Allem keine Erscheinungen von Peritonitis.

Den 28. Januar.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/000	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
10—12	3	7,21	24,03	1,5	3,61	
12—2	4	15,62	39,05	2	7,81	Galle sehr zähe und dickflüssig
2—4	4	15,33	38,32	2	7,66	
4—6	15	25,68	17,12	7,5	12,84	Galle weniger zähe
6—8	7,5	13,87	18,50	3,75	6,93	
10—8	33,5	77,71	23,20	3,35	7,77	Gallensäuren 2,05
Auf 12 St. berechnet	40,2	93,25	23,2	3,35	7,77	Gallensäuren 2,46

Harn normal, Fäces farblos, kein Icterus.

Nacht vom 28.—29. Januar.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/000	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—12	21	41,79	19,9	5,25	10,45	
12—5	56	52,36	9,35	11,2	10,47	Die Consistenz der Galle nähert sich allmählich der normalen
5—8	23	21,41	9,31	7,66	7,14	
8—8	100	115,56	11,56	8,33	9,36	Gallensäuren 2,19

Den 29. Januar.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Farbstoff in °/000	pro Stunde Galle	pro Stunde Farbst.	Bemerkungen
8—10	17,5	15,14	8,65	8,75	7,57	
10—12	20	16,84	8,42	10	8,42	
12—2	21	16,55	7,88	10,5	8,27	
2—4	21	15,73	7,49	10,5	7,86	Die Galle hat ein vollständig normales Aussehen angenommen
4—6	20	15,12	7,56	10	7,56	
6—8	19	14,83	7,81	9,5	7,41	
8—8	118,5	94,21	7,95	9,87	7,85	Gallensäuren 3,18

Der Harn enthält weder am 28. noch am 29. Eiweiss und Hämoglobin, dagegen reichlich Gallenfarbstoff. Icterus ist nicht vorhanden.

Wir sehen in diesem Versuche die Wirkung des injicirten Hämoglobins sehr rasch auftreten. Die Galle wird sofort, indem sie zugleich an Quantität enorm sinkt (bis auf $^1/_3$), zähe und dickflüssig. Vielleicht spielt hier das Erbrechen, mit welchem ja auch die noch wenig verdaute Nahrung entfernt wurde, etwas mit. Es lässt sich wenigstens denken, dass das Erbrechen theils durch Vermittelung der Nervenbahnen, theils durch die direct auf die Leber dabei wirkende Muskelcontraction der Bauchpresse einigen Einfluss auf die Gallenabsonderung hat. Auch der Farbstoffgehalt zeigt schon in der ersten 12stündigen Periode eine Erhöhung um 12,3 Proc. In den nächstfolgenden 24 Stunden war die Gallenmenge schon fast bei den normalen Zahlen angelangt; die Gallenfarbstoffaus-

scheidung zeigt besonders in der Nacht von 28.—29. eine sehr erhebliche Vermehrung, nämlich um 49,5 Proc. Die Gallensäuren sind während der zwei ersten 12stündigen Perioden ein wenig gesunken, doch tritt der Einfluss auf die Gallensäurenausscheidung hier etwas zurück. Interessant ist es zu sehen, dass mit verminderter Gallenmenge durchaus nicht immer verminderte Gallensäurenausscheidung sich zu finden braucht. Hier waren in 40,2 ccm Galle 2,46 Gallensäuren enthalten; in Versuch I bei 39 ccm 1,57. Wovon es abhängt, dass in dem einem Falle die zähe Consistenz der Galle mehr ausgesprochen ist, in dem anderen weniger, warum in dem einen Falle dieses Stadium kurze Zeit, in dem anderen lange Zeit anhält, das steht noch nicht fest.

Jedenfalls verlaufen die Vorgänge bei subcutaner und intraperitonealer Application des Blutfarbstoffs ganz analog den früher von mir beschriebenen Veränderungen, welche auftreten, wenn man das Hämoglobin z. B. direct in die Blutbahn injicirt. Stets nimmt die Leber einen mehr oder minder grossen Theil des resorbirten und frei circulirenden Hämoglobins auf, um denselben in Bilirubin umzuwandeln, wobei die Galle noch die bekannten, auch bei diesen Experimenten hervortretenden Veränderungen erleidet.

Das Allgemeinbefinden des Thieres war durch die subcutanen Injectionen des Hämoglobin nicht im Geringsten afficirt, Hämoglobinurie trat danach nicht auf. Ponfick[1]) fand bei seinen intravenösen und subcutanen Injectionen von lackfarbenem Blute derselben Species beim Hunde schon Hämoglobinurie eintreten, wenn 1,3 lackfarbenes Blut = 0,169 Hämoglobin pro Kilo applicirt wurden. Herr Dr. Gorodecki stellte Versuche an, bei welchen er einem Hunde ohne Gallenfistel 0,315—0,475 Hämoglobin pro Kilo Körpergewicht subcutan beibrachte, ohne dass Hämoglobinurie danach eintrat, oder das Allgemeinbefinden des Thieres auch nur im Geringsten gestört wurde. Die injicirte Menge von Hämoglobin liess sich auf $^1/_{34}$—$^1/_{23}$ des Gesammthämoglobin (das Doppelte und Dreifache der Zahlen von Ponfick) berechnen, wurde gut und schnell resorbirt und dennoch hatte sie keine Hämoglobinurie zur Folge. Und auch die dem Gallenfistelhunde injicirten Hämoglobinmengen waren gross genug, um nach Ponfick Hämoglobinurie zur Folge haben zu sollen, die aber ausblieb. Ponfick giebt als Grenzwerth, wonach Hämoglobinurie eintreten soll, $^1/_{60}$ der Hämoglobinmenge des Versuchsthieres an, während hier $^1/_{45}$ beigebracht wurde. Von uns wurde allerdings Pferdeblut zur Darstellung des krystallinischen Hämoglobin genommen, während Ponfick dies nicht verwandte, sondern Hämoglobinurie eintreten

1) Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Virchow's Archiv. 62. Bd.

ab, wenn er Hunden z. B. Hundeblut beibrachte. Obgleich sich das
lut der verschiedenen Thierarten jedenfalls verschieden verhält, so
t doch a priori viel wahrscheinlicher, dass Hunde Hämoglobin von
rer eigenen Species besser vertragen werden, als solches vom Pferde.
uch Benczur bekam bei seinen Untersuchungen Hämoglobinurie
ch Injection kleinerer Mengen, als wir verwandten. Ob hieran
ielleicht die grössere oder geringere Reinheit des verwandten Hämo-
lobin (auch bei Benczur wurden Hämoglobinkrystalle vom Pferde-
lut verwandt) eine Rolle spielt, das ist eine Frage, die ich nur
ebenher aufwerfe. Wenn wir die Literatur der Bluttransfusion durch-
hen, so wird wohl Jeder den Eindruck gewinnen, dass die Schäd-
hkeit des Blutes einer fremden Thierspecies als sicher nachgewiesen
betrachten ist; ganz gleich, ob wir nicht-defibrinirtes oder defi-
inirtes oder lackfarbenes Blut injiciren. In allen diesen Fällen
rwenden wir Hämoglobin plus Stromata, sei es, dass das erstere
ch an letztere gebunden ist oder nicht, dass die letzteren intact
ler aufgelöst sind. Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, was
nn die Transfusionen fremden Thierblutes so schädlich macht, so
nnen wir da (ich spreche stets von defibrinirtem Blute, das ja hier
hl allein in Frage kommt) auf 3 Dinge zurückgreifen: 1. das
rum, 2. das Hämoglobin und 3. die intacten oder gelösten Stromata,
sonders der rothen Blutkörperchen. Wenn ich hier auf diesen
nkt kurz eingehe, so geschieht das aus dem Grunde, weil ich finde,
ss diese Fragen bisher bei den experimentellen Untersuchungen
er die Transfusion nicht genügend scharf auseinandergehalten sind.
as wir durch die Transfusion von Blut einem anderen Organismus
r Allem zuführen wollen, das ist das Hämoglobin, weil wir an-
hmen, dass dasselbe von dem Organismus des Empfängers in der
eise wenigstens zum grossen Theile verwerthet wird, dass aus ihm
n demselben neue Blutkörperchen aufgebaut werden, oder auch die
en ihren Hämoglobingehalt vermehren. Blut einer fremden Thier-
ecies ist schädlich, wir können, das darf man als sicher gestellt
rachten, das ganze Blut derselben nicht verwerthen. Liegt nun
Schädlichkeit in dem Serum, dem Hämoglobin, oder den Stromata?
e schädlichen Einwirkungen des lackfarbenen Blutes sind nicht auf
s gelöste Hämoglobin, sondern auf die Stromata zu beziehen, das
ben Alex. Schmidt und Nauck[1]) nachgewiesen. Ueberhaupt
ssen wir durch die Untersuchungen von Alex. Schmidt und seiner

1) Ueber eine neue Eigenschaft der Producte der regressiven Metamorphose
Eiweisskörper. Dorpater Dissertation 1886.

Schüler Rauschenbach, Bojanus, Krüger, Bergengrün u. A. m., dass das Fibrinferment an die farblosen Blutkörperchen geknüpft ist, durch den Zerfall derselben frei wird, dass die Stromata der rothen Blutkörperchen oder chemische in denselben enthaltene Stoffe den Process der Faserstoffgerinnung beschleunigen. Da hätten wir denn schon eine sicher nachgewiesene Ursache für die Schädlichkeit des Gesammtblutes, resp. lackfarbenen Blutes, man könnte sich ja wohl noch andere denken, die nicht auf die Fibringerinnung Bezug haben. Weiterhin ist nachgewiesen, dass sich diese Stoffe (Bergengrün) vom krystallinischen Hämoglobin (aus Hundeblut) sehr schwer trennen lassen, dass das erst durch fünfmaliges Umkrystallisiren gelingt. Ueber die etwaige Schädlichkeit des Blutserum (filtrirt) liegen nicht viele genaue experimentelle Untersuchungen vor und wären dieselben eventuell noch vorzunehmen. Schon die eben erwähnten Facta geben uns die Erklärung dafür, warum die Resultate der verschiedenen Experimentatoren nicht übereinstimmen. Bei Benczur z. B. bekamen Hunde nach subcutaner Injection viel kleinerer Dosen krystallinischen Hämoglobins (vom Pferde) Hämoglobinurie, als diejenigen waren, welche Gorodecki anwandte, ohne Hämoglobinurie zu erzielen. Es liegt dies wohl unzweifelhaft an der verschiedenen Reinheit der Präparate. Die Schädlichkeit fremden Blutes hängt nicht an dem fremden Hämoglobin, sondern an den fremden Stromata, und eine neue experimentelle Durchprüfung der Frage über die Transfusion mit Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes würde unzweifelhaft zu wichtigen, neuen, praktisch verwerthbaren Resultaten führen. Leider sind diese Untersuchungen ohne Frage sehr mühsam und schwierig, da einmal auf völlige Reinheit der Hämoglobinkrystalle unbedingter Werth zu legen ist, und zweitens dieselben auch in grösserer Menge bis jetzt jedenfalls nur von wenigen Thierspecies zu erhalten sind.

Weiterhin finden wir auch in obigen Befunden die Erklärung dafür, dass subcutane Injection von Blut so viel ungefährlicher ist als die in die Blutbahn, weil bei ersterer nur ein kleiner Theil der schädlichen Stoffe resorbirt oder wenigstens unverändert resorbirt werden wird und in der Blutbahn seine schädlichen Einwirkungen geltend machen kann. Je reiner die Lösung des injicirten krystallinischen Hämoglobin, um so mehr wird vertragen, und Dosen von 0,475 pro Kilo sind doch jedenfalls als recht erhebliche zu bezeichnen und um so bemerkenswerther, als danach bei den Versuchsthieren keine Spur von Hämoglobinurie oder selbst Albuminurie zu finden war. Auch fanden wir, dass nach diesen Injectionen eine sehr be-

trächtliche Vermehrung der Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes des Blutes (darauf ist bei dem vermuthlich mit Blute circulirenden freien Blutfarbstoffe allerdings viel weniger Werth zu legen) sich nachweisen liess.

Beim Menschen sollen nach Benczur (l. c.) subcutane Injectionen von gelöstem Hämoglobin sehr schmerzhaft sein. Wir konnten diese bei den Thieren ebenfalls sehr hervortretende Schmerzhaftigkeit durch Anwendung von durch wenig Natronlauge alkalisch gemachter 0,6 proc. Kochsalzlösung als Lösungsmittel sehr abschwächen. Abscesse traten darnach fast nie auf.

Eine weitere Frage wäre die, in welcher Weise das Hämoglobin resorbirt wird, wenn es subcutan an Blutkörperchen gebunden eingeführt wird. Auch hier gehen die Ansichten sehr auseinander. Die Einen (Ehrlich[1]) und Landois) nehmen an, dass die Blutkörperchen an Ort und Stelle zerfallen; von den Bindegewebszellen und Wanderzellen werden dann die Trümmer aufgenommen, das Pigment wird als löslicher Bestandtheil in den Lymphstrom und von dort in das Blutgefässsystem übertreten; ob als Hämoglobin oder Hämatin, d. h. unverändert oder verändert, das steht auch noch dahin. Andere, vor Allem Bareggi[2]) und Bizzozero nehmen an, dass die in das subcutane Gewebe injicirten Blutkörperchen unverändert resorbirt werden; dieselben sollen in den Lymphstrom direct übertreten und von dort durch den Ductus thoracicus ins Blutgefässsystem hinüberwandern. Auch die Entscheidung dieser Frage wäre principiell wichtig, da der Schaden, den die Bluttrümmer, um mich so auszudrücken, in dem ersteren Falle ausüben könnten, nur ein sehr geringer sein kann, im zweiten Falle dagegen erheblich mehr hervortreten muss. Dass von Pleura und Peritoneum aus Blutkörperchen unverändert in das Blutgefässsystem direct oder vermittelst der Lymphgefässe übertreten können, das scheint mir allerdings als ziemlich sicher entschieden. Bei unseren Versuchen war der Einfluss des gelösten Hämoglobin auf den Organismus des Thieres, wenn wir hier die Leberthätigkeit allein berücksichtigen bei Injectionen in die Blutbahn, nach 3—4 Stunden nachweisbar und hielt 20—24 Stunden an, bei subcutanen Injectionen begann die entsprechende Wirkung erst nach 10—12 Stunden und dauerte ebenfalls ca. 24 Stunden, bei intraperitonealer Injection Beginn fast sofort und Dauer ebenfalls ca.

1) Einspritzung rothen Blutes ins Unterhautzellgewebe. Dissertation. Greifswalde 1875.

2) Sulla injezione ipodermica di sangue. Arch. per le scienze mediche. Vol. VII.

24 Stunden. Gewisse Unterschiede machen sich also sogar bei dem gelösten Hämoglobin geltend, je nach dem Wege, auf dem man es in den Körper einführt.

Was nun die Schicksale des auf diesem oder jenem Wege in den Körper eingeführten Blutfarbstoffes anlangt, so wird derselbe jedenfalls in sehr verschiedener Weise durch die einzelnen Organe ausgenutzt:

1. ist es nun ja allgemein anerkannt, dass ein Theil desselben zum Aufbau neuer Blutkörperchen im Organismus des Empfängers verwandt wird. Der Ausspruch von Bergmann[1]), dass jede Thierbluttransfusion, sie möge nun eine directe oder indirecte sein, nie Blut spende, sondern im Gegentheil Blut raube, wobei allerdings nur die intravenöse Transfusion ins Auge gefasst wird, hat jedenfalls keine absolute und allgemeine Anwendung. Wenigstens gelingt es bei subcutaner und intraperitonealer Injection reiner Hämoglobinlösungen von Pferdeblut die Zahl der rothen Blutkörperchen und auch den Hämoglobingehalt des Blutes erheblich zu vermehren, ohne dass dabei Hämoglobinurie entstand. Allerdings ist diese Erhöhung des Hämoglobingehaltes, ebenso wie dies Benczur auch beim Menschen gefunden hat, nur eine vorübergehende, die nur einige Tage anhält. Eine genauere methodische Durchprüfung auch dieser Frage werde ich demnächst anstellen lassen.

2. habe ich in einer Reihe von Arbeiten nachgewiesen, dass sich die Leber eines Theiles des frei circulirenden Blutfarbstoffes bemächtigt, gleichgültig ob derselbe dem Versuchsthiere von aussen zugeführt wird, indem man z. B. eine Lösung krystallinischen Pferdebluthämoglobins demselben in die Blutbahn injicirt, oder ob man durch Blutkörperchen auflösende Stoffe (Toluylendiamin, Arsenwasserstoff) denselben in dem Körper des Thieres aus dem eigenen Blute frei macht, um aus demselben Bilirubin zu bilden, und Herr Dr. Gorodecki hat in den vorliegenden Versuchen nachgewiesen, dass sich die Sache nicht anders verhält, wenn wir dem Versuchsthiere das Hämoglobin subcutan oder intraperitoneal beibringen. Aber auf jedem der beiden Wege wird nur ein kleiner Theil des zugeführten Hämoglobin verbraucht. Beispielsweise sind im Versuche II im Ganzen ca. 90 mg, vielleicht 0,1 Bilirubin neugebildet. Dazu kann doch von der zugeführten Menge von 5,14 trockenem reinen Hämoglobin nur eine recht kleine Quantität verbraucht sein. Wenn man auch annimmt, dass ein erheblich grösserer Theil verbraucht wird, um den Hämoglobingehalt des Blutes zu erhöhen, ein Blutfarbstoffplus, das

1) Die Schicksale der Transfusion im letzten Decennium. 1883.

allerdings in der nächsten Zeit, wenigstens zum grossen Theil, wieder verloren geht, so bleibt doch noch ein bedeutender Rest übrig, dessen Verwendung, wenn, wie in unserem Falle, kein Hämoglobin oder Albumin im Harne auftritt, unklar ist, und von dem man annehmen muss, dass ihn die übrigen Organe des Körpers als Nährmaterial gleich jeder anderen gelösten eiweisshaltigen Substanz verwerthen.

Ponfick[1]) schildert uns 3 Haupterscheinungsformen der Hämoglobinämie. Bei der ersten, in welcher keine Hämoglobinurie auftritt, nehmen Milz und Leber den Blutfarbstoff und die Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen auf, weitere Erscheinungen machen sich nicht geltend; dies, wenn höchstens $^1/_{60}$ des Körperhämoglobins an neuem freien Hämoglobin zugeführt wird.

In den Fällen der zweiten Gruppe strengen sich Milz und Leber nach Kräften an, das fremde Hämoglobin und die Trümmer der Stromata zu überwältigen (letztere werden in der Milz abgelagert), es gelingt dies aber nicht und es kommt daneben noch zur Hämoglobinurie; Cylinder bilden sich durch das Hämoglobin, verstopfen einen Theil der Harnkanälchen, jedoch kann diese Anomalie wieder beseitigt werden, die Cylinder werden herausgespült und schliesslich stellen sich wieder normale Verhältnisse her.

In den Fällen der dritten Gruppe ist die Verlegung der Harnkanälchen eine so intensive, dass Anurie auftritt, und unter dem doppelten Einflusse der Retention des freien Blutfarbstoffes und seiner Derivate einerseits, der Zurückhaltung der „nierenfähigen" Auswurfsstoffe andererseits wird der tödtliche Ausgang unausweichlich.

Diese schematische Eintheilung von Ponfick, bei welcher derselbe allerdings auch nur Injectionen von Blut, resp. lackfarbenem Blut in die Venen berücksichtigte, scheint mir nun nicht mit den factischen Verhältnissen zu stimmen, sondern einer Veränderung zu bedürfen. 1. werden die Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen, die Schlacken, nicht allein von der Milz, sondern auch von dem Knochenmarke und der Leber aufgenommen und dort abgelagert; 2. scheint die Aufnahmefähigkeit des Körpers an freiem Hämoglobin eine erheblich höhere zu sein, als dies Ponfick angegeben hat. In den hier vorliegenden Experimenten wurde bis $^1/_{23}$ des im Körper vorhandenen Hämoglobins an gelöstem Blutfarbstoffe zugeführt, ohne dass darnach Hämoglobinurie eintrat. Auf welche Gründe diese Differenz zurückzuführen ist, wurde schon oben erörtert. Ein nicht unerheblicher Theil dieses Hämoglobins wird im Blute zur Bildung

1) Berliner klinische Wochenschrift 1883.

neuer Blutkörperchen und Vermehrung des Hämoglobingehaltes der alten zurückgehalten, ein weiterer Theil in der Leber zu Bilirubin verarbeitet, der Rest in noch nicht bekannter Weise vom übrigen Körper verwerthet. Den Antheil, welcher hierbei auf die Leber fällt, hat Ponfick entschieden sehr erheblich überschätzt. Ueber die Kraft, welche die Leber besitzt, um eingeführten gelösten oder im Körper disponibel werdenden freien Blutfarbstoff nach dieser Richtung zu verarbeiten, lagen übrigens schon viele sichere Daten von mir vor jenem Ponfick'schen Aufsatze vor, die aber von diesem Autor nicht berücksichtigt worden sind. Die höchsten Zahlen, welche ich in meinen zahlreichen nach dieser Richtung hin angestellten Experimenten erhielt, sind immerhin relativ recht kleine. Ich setze einen Fall hierher, bei welchem ich die grössten Gallenfarbstoffzahlen erhielt, die mir bis jetzt vorgekommen sind, bei welchem die Bildung von Bilirubin aus Hämoglobin (es handelte sich um eine Arsenwasserstoffvergiftung) am längsten und reichlichsten bestand. Das Thier[1]) wurde 11 mal 12 Stunden beobachtet, bis die Gallenfarbstoffvermehrung in der Galle und auch die Hämoglobinurie abgelaufen waren. Während dieser Zeit schied das Versuchsthier, welches normalerweise 0,082 Bilirubin in 12 Stunden producirte, statt der verlangten 0,9 Bilirubin 2,05 mit der Galle aus, d. h. es bestand ein plus von 1,15 Bilirubin, welche aus dem kreisenden Hämoglobin entnommen wurden. Die Zahl wird wohl noch etwas grösser sein, da daneben noch Icterus, d. h. Ablagerung von Gallenfarbstoff in den Geweben statt hatte, der allerdings später wieder theilweise durch die Leber mit der Galle ausgeschieden wird. In dem einen der vorliegenden Versuche von Herrn Dr. Gorodečki wurde aus 5,14 Hämoglobin nur ca. 0,1 Bilirubin gebildet. Wenn unter dem Einfluss einer bestehenden Hämoglobinämie in 12 Stunden statt 0,082 Bilirubin 0,28, d. h. das 3½fache gebildet wird wie in dem oben angeführten Versuche von mir, so ist allerdings diese Leistung der Leber relativ erstaunlich, aber absolut gering. Man täuscht sich wegen der enormen Färbekraft des Bilirubin über die in 24 Stunden producirten Mengen desselben, die man erst richtig beurtheilen lernt, wenn man sie, wie ich es gethan habe, quantitativ bestimmt, und die vielleicht bei einem Menschen von 68 Kilo nach meinen Beobachtungen am Hunde 1,0—1,3 betragen werden.

Weiterhin stimme ich mit Ponfick nicht überein über die Veränderungen in den Nieren bei Hämoglobinurie, die ich mit Anderen

1) Dieses Archiv. XVI. Bd.

als nephritische ansehe. Ich habe regelmässig in solchen Fällen rothe Blutkörperchen mehr oder minder reichlich im Harn gefunden, was auch Benczur (l. c.) bestätigt, Albumen nach Aufhören der Hämoglobinurie und auch mikroskopische Erscheinungen der Nephritis.

Was nun schliesslich den hämatogenen Icterus anlangt, den Ponfick (l. c.) noch annimmt, so möchte ich über diesen keine weiteren Worte verlieren. Meine Ansichten hierüber dürften oder sollten wenigstens genugsam bekannt sein. Ich glaube nicht, dass man nach dem jetzigen Stande der Frage überhaupt berechtigt ist, einen solchen noch anzunehmen. Jedenfalls kann ich in der die Hämoglobinämie complicirenden Gelbsucht nicht das geringste bedenkliche, prognostisch wichtige Ereigniss sehen, es gehört dieselbe zu hochgradigeren Hämoglobinämien hinzu, wie z. B. der Befund einer Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Blute bei Leukämie, die bald mehr, bald weniger reichlich gefunden werden je nach der Schwere der ursächlichen Erkrankung; eine Vermehrung, die im Anfange sogar übersehen werden kann, schliesslich aber durch ihre Intensität dies unmöglich macht.

Ich fand bald keine, bald minimale, bald hohe Grade von Icterus bei Hämoglobinämien, und dies hing nur ab von dem Grade der Veränderung, welche die Galle in dem Einzelfalle erlitt.

V.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu München.

2. Mittheilung über die Wirkungen des Fluornatrium.

Von

H. Tappeiner.

Oertliche und antiseptische Wirkungen.

Nach Versuchen der ersten Mittheilung[1]) bringt Fluornatrium Nerven, Muskeln und selbst ganze Gliedmassen des Frosches zum Absterben, wenn man dieselben einige Zeit in Lösungen dieses Salzes eingetaucht lässt.

Auch an Säugethieren lassen sich gelegentlich starke örtliche Wirkungen des Fluornatrium beobachten. Subcutane Injectionen haben nicht selten Entzündungen und Abscesse der Applicationsstellen zur Folge. Im Magen von Hunden bewirkt es in grösseren Gaben alsbald Erbrechen ohne weitere Erscheinungen, als andauernde Appetitlosigkeit. Das Fehlen derselben spricht für eine örtliche Wirkung, denn das Erbrechen nach Aufsaugung des Fluornatriums in das Blut (bei subcutaner Application) ist immer schon von anderen Vergiftungssymptomen begleitet.

Am besten lassen sich die örtlichen Wirkungen des Fluornatriums am Auge verfolgen.[2])

Die Einträufelung einiger Tropfen einer 2 proc. Lösung von Fluornatrium in physiologischer Kochsalzlösung auf die Bindehaut eines Kaninchenauges hat nur eine vorübergehende Röthung und Secretion zur Folge. Lässt man hingegen unter entsprechenden Vorsichtsmaassregeln zur Vermeidung von Reibung und Verletzungen längere

---

1) Dieses Archiv. XXV. Bd. S. 211—213.

2) In diesen, wie zu allen anderen Versuchen, wurde nur vollständig reines, analysirtes Fluornatrium verwendet, das, wie noch besonders hervorgehoben sein soll, völlig neutrale Reaction besass, da es selbst in gesättigter Lösung auf Lackmus, das 0,00007 Proc. Weinsäure ($^1/_{1000}$ Normallösung) zur Anzeige brachte, nicht reagirte.

Zeit eine solche Lösung über das Auge laufen, so ist die Einwirkung eine viel stärkere. Neben leichten resorptiven Symptomen (etwas Speichelfluss und beschleunigte Athmung) entwickelt sich nach 20 bis 30 Minuten eine Entzündung der ganzen Bindehaut und eine ausgebreitete, aber oberflächliche Trübung der Hornhaut. Bei Einwirkung des Fluornatriums von nicht länger als einer Stunde bildet sich Beides nach 2—3 Tagen vollständig zurück. Nach Einwirkung von 2 Stunden, nach welcher die entsprechend stärker getrübte Cornea auch einige oberflächliche Epitheldefecte und die stark injicirte und geschwellte Conjunctiva zahlreiche nekrotische Herdchen (besonders an der Plica) aufweist, hellt sich erstere nach 10 Tagen vollständig auf und heilt letztere nur unter Narbenbildung mit mehrfachen Verwachsungen.

Die Herren Assistenten der hiesigen ophthalmologischen Klinik Dr. Schlösser und Dr. Hirschberger hatten die Freundlichkeit, mehrere in dieser Weise behandelte Kaninchen zu untersuchen. Nach ihrem Urtheile „macht das ganze Bild den Eindruck einer Verbrennung durch eine ätzende Substanz und gleicht am ehesten den Veränderungen, welche sich bei einer Kalkverbrennung leichteren Grades zeigen".

Eine 3 stündige Irrigation eines Kaninchenauges mit 4 proc. Lösung von Chlor-, Brom- oder Jodnatrium hatte nur leichte vorübergehende Röthung und keine Cornealtrübung zur Folge.

Nach diesen starken örtlichen Wirkungen des Fluornatriums bei Kalt- und Warmblütern lag es nahe, auch seine Wirkung auf niedere Organismen, zumal auf Bacterien zu untersuchen.[1])

Zunächst wurde ermittelt, bei welchem Concentrationsgrade Fluornatrium das Wachsthum von Bacterien zu verhindern vermochte. Zu diesen Behufe wurde klare Nährgelatine von schwacher alkalischer Reaction in verschiedenen Verhältnissen mit Fluornatriumlösung versetzt und nochmals sterilisirt. Es zeigte sich nachher in allen Reagensgläsern ein feiner, flockiger Niederschlag, der vermuthlich aus Fluorcalcium bestand, aber so gering war, dass er den Gehalt der Gelatine an gelöstem Fluornatrium nicht wesentlich vermindern konnte. Die Gelatine-Fluornatriumproben wurden nun in verschiedenen Verdünnungen mit Reinculturen von Vibrio Koch (Cholerabacillus), Buttersäurebacillus (Hüppe), Bacterium coli (Escherich) und Staphylococcus pyogenes aureus geimpft und zu Plattenculturen ausgegossen.

---

1) Dies geschah in der bacteriologischen Abtheilung des hiesigen hygienischen Instituts. Den Herren Geh. Rath v. Pettenkofer und Prof. Emmerich erlaube ich mir auch an dieser Stelle meinen Dank für ihre freundliche Beihülfe auszusprechen.

Das Gleiche geschah mit reiner geimpfter Nährgelatine. Die Versuche ergaben:

0,5 Proc. Fluornatrium unterdrückt jedes Wachsthum.

Die damit versetzten Platten zeigten weder bei makroskopischer noch mikroskopischer Durchmusterung Colonien, auch nicht nach mehreren Wochen, während alle Controlplatten deren schon nach 4 Tagen zahlreich und üppig aufwiesen.

0,25 Proc. Fluornatrium unterdrückte noch das Wachsthum von Vibrio Koch und Staphyl. pyog. aureus, liess aber eine schwache Entwicklung von Bacillus butyricus und eine stärkere von Bacterium coli zu.

0,1 Proc. Fluornatrium hatte nur mehr eine schwache hemmende Wirkung. Die Zahl der Colonien war nur wenig geringer, als auf den Controlplatten. Bei Staphyl. pyog. aureus zeigte sich die Differenz noch am stärksten.

Um weiter zu untersuchen, ob Fluornatrium nicht blos das Wachsthum von Bacterien zu hemmen, sondern diese auch zu tödten vermöge, wurden üppige Bouillonculturen von Vibrio Koch und Bacterium coli mit so viel gepulvertem Fluornatrium versetzt, dass dadurch 2 proc. Lösungen entstanden, und ihr Verhalten durch tägliche Anfertigungen von Gelatineplattenculturen geprüft. Bei Vibrio Koch blieben bereits in den am ersten Tage nach dem Zusatz des Fluornatrium angelegten Platten alle Culturen aus. Bei Bacterium coli nahm das Wachsthum von Tag zu Tag ab und war am 6. Tage erloschen.

2 proc. Lösungen von Fluornatrium vermögen mithin Bacterien nach 1—6 Tagen zu tödten.

Auf Sporen zeigte sich hingegen keine Wirkung.

An Seidenfäden angetrocknete Milzbrandsporen, welche drei Wochen in 2 proc. Fluornatriumlösung gelegen hatten, zeigten auf Agar-Gelatine übertragen noch sehr gutes Wachsthum.

Die Absicht, diese Untersuchungen auch auf Schimmel- und Hefepilze auszudehnen, unterblieb nach Kenntnissnahme einer vorläufigen Mittheilung von O. Hewelke[1]) in Warschau. Ich beschränke mich auf die Bemerkung, dass die Gelatineculturen auffallend lang rein blieben von zufälligen Infectionen und selbst absichtlich in grosser Menge eingeimpfte Schimmelpilze nur sehr spärliches Wachsthum zeigten.

1) Vorläufige Mittheilung. Referirt in Schmidt's Jahrb. 222. Bd. S. 129.

Hewelke findet eine ähnliche Einwirkung des Fluornatriums auf acterien bezüglich des Wachsthums, wie hier angegeben wurde. acillus fluorescens, prodigiosus, typhi, anthracis, Finkler-Prior, foeti-ıs; Pneumococcus, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus pyogenes ıreus entwickelten sich nicht bei Zusatz von 0,5—0,7 Proc. Fluor-ıtrium zum Nährboden.

Weitere Wirkungen (Tödtung von Bacterien und Sporen) wurden ie es scheint nicht untersucht.

Auch Hefepilze waren bei Gegenwart von 0,3—1,0 Proc. Fluor-ıtrium nicht fähig sich zu entwickeln.

Durch die im Vorausgegangenen beschriebenen Wirkungen unter-:heidet sich das Fluornatrium sehr auffallend von den Natriumsalzen ər übrigen Halogene, mit denen es in seinen übrigen Eigenschaften, ıweit bekannt, viel Gemeinsames hat.

Eine sichere Erklärung dieses Unterschiedes kann erst von wei-ren Untersuchungen erwartet werden.

Da das Fluornatrium keine Einwirkung auf Eiweiss zeigt — denn ımit versetzte Lösungen von Hühnereiweiss und von Serum blieben lar und anscheinend unverändert — ist eine Einwirkung auf Zellen ıch Art einer grob-chemisch ätzenden Substanz unwahrscheinlich. s bliebe daher nur die Annahme einer blos auf organisirtes Eiweiss ’rotoplasma) gerichteten Wirkung oder der nachträglichen Bildung ınes ätzenden Stoffes. Eine genauere mikroskopische Untersuchung er mit Fluornatrium behandelten lebenden und bereits vorher ab-əstorbenen Gewebe dürfte hierüber vielleicht Aufschluss geben.

Auch eine kürzlich erschienene Untersuchung von C. Gottbrecht ber die fäulnisswidrige Wirkung der Flusssäure [1]) erlangt hierfür edeutung. Sie ist leider nicht mit Reinculturen angestellt, ermög-cht daher nicht strenge Vergleiche. Es wurde gefunden, dass die äulniss von Fleischstücken und das Weiterwachsen von „Jauche-acterien“ durch 0,05—0,1 Proc. Flusssäure unterdrückt werden.

Das sind Wirkungen, welche denen des Fluornatriums nicht be-eutend überlegen sind. Wollte man daher die Wirkung dieses Salzes uf Bildung freier Flusssäure zurückführen, so wäre man zu der icht wahrscheinlichen Annahme gezwungen, dass ein beträchtlicher heil des Salzes diese Zerlegung erfahren habe. Es ist indess ıdererseits auch möglich, dass die von Gottbrecht gefundenen Verthe nicht genau den wirklichen entsprechen. Durch Neutralisation ı Nährmaterial und besonders durch Umsetzung an den Glaswänden

1) Therapeutische Monatshefte. 1889. S. 411 (aus dem pharmakol. Institut in eifswald).

wäre es möglich, dass der Gehalt an Flusssäure eine grössere Einbusse erfahren hätte, wodurch die antiseptische Wirkung dieser Säure sich entsprechend erhöhte. Es finden sich im citirten Aufsatze keine Angaben, in wie weit diese Fehlerquellen zur Geltung kamen und Berücksichtigung fanden. Hiervon abgesehen würden die von Gottbrecht angegebenen Werthe mit dem von R. Koch für Salzsäure und Milzbrandbacillen ermittelten nahe übereinstimmen. Das Wachsthum dieser Bacillen wird durch 0,06 Proc. HCl vollständig unterdrückt.

Wirkung auf Athmung und Herz.

Der Tod der Warmblüter bei Vergiftung mit Fluornatrium erfolgt durch Lähmung der Athmung. Beschleunigung und Vertiefung derselben sind neben Speichelfluss die ersten erkennbaren Wirkungen desselben. Unter der Voraussetzung, dass diese anfänglich erregende und später lähmende Wirkung centralen Ursprungs ist, könnte man daher das Fluornatrium demgemäss zu den Respirationsgiften zählen.

H. Schulz ist der Ansicht, dass die im Verlaufe der „Fluorwirkung sich entwickelnde Dyspnoe vor der Hand wahrscheinlich" auf Muskellähmung zurückzuführen sei [1]), welche von ihm und mir am Kaltblüter beobachtet wurde. Die über das Fluornatrium bereits bekannten Thatsachen scheinen mir aber eine solche Annahme bestimmt auszuschliessen. Zunächst ist die Muskellähmung, resp. Starre nicht die erste periphere Wirkung, welche am Kaltblüter auftritt, sondern es ist eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen.[2]) Allein auch diese stellt sich erst sehr spät ein, erst nachdem das ganze centrale Nervensystem und öfters auch das Herz gelähmt ist, so dass das Vorhandensein derartiger Wirkungen am Säugethier sehr unwahrscheinlich ist. Bestimmt ausgeschlossen wird es aber durch die die Respirationslähmung häufig begleitenden, oft sehr heftigen Krämpfe und die vorausgehende Beschleunigung und Verstärkung der Athmung. Da letztere auch nach Durchschneidung der Nervi

1) Dieses Archiv. XXV. Bd. S. 345. Die Ursache dieser Muskelstarre verlegt H. Schulz'in das Nervensystem, weil er beobachtete, dass sie auch eintrat in einer Extremität, welche durch Gefässunterbindung von der Vergiftung ausgeschaltet war, hingegen ausblieb in einem Beine mit durchschnittenem Nerven (a. a. O. S. 341). Ich bin bei gleichen Versuchen zu gerade entgegengesetzten Ergebnissen gekommen: Ausbleiben der Starre nach Arterienligatur, Eintritt derselben, wenn auch verzögert, nach Nervendurchschneidung (a. a. O. S. 210). Ich habe die Versuche in Gaben von 0,03 mit gleichem Resultat wiederholt, muss daher die dort gegebene Darstellung aufrecht erhalten und es H. Schulz überlassen, diese Differenz aufzuklären.

2) a. a. O. S. 209.

'agi nicht ausbleiben, unterliegt es keinem Zweifel, dass eine der richtigsten Wirkungen des Fluornatriums in der Erregung und späteren Lähmung des „Respirationscentrums" besteht.

Kaninchen, 2240 g schwer, 1,0 Urethan intravenös, tracheotomirt ınd mit Marey's Registrator unter Einschaltung eine Recipienten verunden.

Zeit	Frequenz in 1 Min.	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
3 h 22 m	54	4	
30 m	24	6	Nach Durchschneidung der N. vagi.
32 m	—	—	Beginn des Einlaufs von 0,2 Fluornatrium.
42 m	26	8	0,08 eingelaufen.
50 m	30	9	0,12 =
58 m	36	10	0,16 =
4 h 4 m	34	11	0,20 =
10 m	20	15	Von Zeit zu Zeit Krämpfe.
20 m	22	10	
30 m	32	7	
40 m	26	5	
50 m	26	2	Respirationsstillstand unter Krämpfen.

Nach Stillstand der Athmung lässt sich das Leben durch künstche Unterhaltung derselben verlängern, aber nur auf kurze Zeit, ann tritt Herzlähmung ein. Als Folge der vorausgegangenen Gefässıhmung allein kann sie nicht betrachtet werden, da sie durch eine eue Gabe von Fluornatrium sehr beschleunigt wird, was für eine irecte Wirkung dieser Substanz auf das Herz spricht, wie folgender ersuch zeigt.

Kaninchen, 1830 g schwer, curarisirt.

Zeit	Puls in 1 Min.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
1 h 15 m	118	95	Normal.
25 m	108	32	Nach Einlauf von 0,14 Fluornatrium.
26 m	108	47	Nach Erstickung von 45 Secunden Dauer.
28 m	—	88	Nach Compression der Bauchaorta.
35 m	116	26	Nach weiterem Einlauf von 0,1 Fluornatrium.
36 m	—	60	Nach Compression der Bauchaorta.
37 m	96	23	Hierauf sogleich Sinken des Drucks auf die Abscisse, nach sofortiger Thoraxöffnung befindet sich das Herz nun mehr in leichten fibrillären Zuckungen.

Wirkung auf das centrale Nervensystem.

Nach der früheren Mittheilung erzeugt Fluornatrium bei Säugetieren neben anderen Symptomen einen Zustand von Schläfrigkeit ıd Schwäche, ohne völligen Verlust des Bewusstseins und ohne Auf-

treten motorischer Lähmungen. Er bildet sich bei mittleren Dosen nach einiger Zeit wieder zurück und geht bei grossen Dosen kurz vor dem Tode in ein mehr oder weniger ausgebildetes Coma über. Bezüglich des letzteren wurde eine Erklärung nicht abgegeben, weil der Versuch, die hier möglicherweise in Betracht kommenden ursächlichen Momente (Wirkung auf Athmung, Kreislauf und centrales Nervensystem) durch die pharmakologische Analyse in ihre Antheile zu sondern, nicht unternommen wurde.

Ueber die erstgenannten Symptome hingegen wurde, nachdem die weitere Untersuchung das Dasein einer Lähmung des „Gefässnervencentrums" und damit einer Ursache aufgedeckt hatte, welche annähernd ausreichend erschien dieselben zu bedingen, die Ansicht ausgesprochen, es „dürfte die vasomotorische Lähmung an dem durch Fluornatrium bewirkten Zustand von Sopor und Schwäche den wesentlichsten Antheil haben" [1]), resp. es sei dieser Zustand hauptsächlich als Folge der Lähmung der Gefässnervencentren aufzufassen.[2]) Durch

1) a. a. O. S. 220.

2) a. a. O. S. 224. Binz hat hiergegen in einem kritischen Referate (Centralblatt f. klin. Med. 1889. Nr. 17) lebhafte Opposition erhoben. Nach Aufzählung der Wirkungen am Säugethiere und nach der Bemerkung, dass an Fröschen „die Dinge im Wesen" ganz ähnlich sich gestalteten, fährt Binz wörtlich fort: „Interessant für den Leser ist dabei die Bemerkung, dass bei diesen die Lähmung des centralen Nervensystems keine indirecte, sondern eine directe ist; dass auch ferner die sensiblen Endorgane und weiter die sensiblen Nervenfasern gelähmt werden. Man sollte meinen, schon aus diesen Indicien werde der Verf. schliessen, auch beim Warmblüter lähme das Fluornatrium die Substanz des Gehirns direct. Indess er sucht hier die Ursache dieser Lähmung lieber auf einem weiten Umweg. Nach Art veralteter Anschauungen in der Medicin, welche sich keinen toxikologischen Vorgang ohne ursächliche Verengerung oder Erweiterung der Gefässe, ohne Erregung oder Lähmung der Vasomotoren, ohne ursächliche Hyperämie oder Anämie vorstellen können, sucht auch er die Erklärung für Schläfrigkeit, Schwäche und Sopor lediglich in den Gefässbahnen. Beweise dafür giebt er nicht. Die Deutung wird ganz allein aus dem zeitlichen Zusammenfallen der vasomotorischen und der sensoriellen Lähmung geschlossen. Nun liegt das hauptsächlichste Gefässcentrum in der Nähe des Grosshirns. Wenn also das Protoplasma von jenem gelähmt wird — was Tappeiner ja nachweist —, warum soll dann nicht ebenso gut auch das Protoplasma von diesem der directen Lähmung durch das Fluornatrium verfallen?

Die Krämpfe sind nach des Vrfs. Angabe (S. 233) von der Lähmung der Gefässe unabhängig. Sie haben einen selbständigen Charakter und sind als directe Einwirkung des Fluornatriums auf die Centralorgane anzusehen. Wenn das Gift in einem gewissen Stadium erregend auf die Gehirnganglien wirkt, was hindert es dann, in einem anderen Stadium sie bis zum Sopor zu lähmen?"

Die in diesen Sätzen enthaltenen Behauptungen und Anschauungen von Binz sind theils mit allgemeinen, theils mit speciellen auf das Fluornatrium bezüglichen pharmakologischen Thatsachen im Widerspruch.

die Einschaltung hauptsächlich wurde die Möglichkeit einer daneben noch vorhandenen directen allgemeinen Wirkung auf das centrale Nervensystem offen gelassen.

Eine nähere Erörterung dieser Frage aber unterblieb, weil noch keine Untersuchungen vorlagen, welche geeignet gewesen wären, sie zu beantworten. Der Nachweis einer allgemeinen centralen Lähmung beim Kaltblüter ist hierfür selbstverständlich nicht ausreichend. Denn bei der bekannten Unabhängigkeit des Nervensystems dieser Thiere von Kreislauf und Athmung können Dosen angewendet werden und Wirkungen hervortreten, welche bei Säugethieren in vielen Fällen unmöglich sind, weil deren Tod schon früher durch Lähmung der Kreislaufs- oder Athmungsorgane bedingt sein kann. Ausser diesen allgemeinen Gründen gebot aber auch noch ein besonderer, in der Uebertragung der Nervenwirkung des Fluornatriums vom Kaltblüter auf den Warmblüter sehr vorsichtig zu sein. Das ist die verschiedene Art der Wirkung: beim Frosch fortschreitende Lähmung ohne deutliche Erregungssymptome, beim Säugethier hingegen neben den Depressionserscheinungen nicht selten auch Krämpfe, welche vorderhand

---

Was zunächst „die Dinge am Frosch" betrifft, so sind, ganz abgesehen davon, dass Binz hier örtliche und resorptive Wirkungen zusammenwirft, derartige unmittelbare Schlüsse vom Frosch auf den Warmblüter nicht zulässig, wie allgemein anerkannt ist und in dieser Abhandlung nochmals gezeigt werden wird.

Binz meint, meine Erklärung sei auf „veralteten Anschauungen" begründet, und fordert weitere Beweise für dieselbe. Dies zwingt mir die Bemerkung ab, dass Binz sich die hier in Betracht kommenden Verhältnisse noch nicht klar gemacht hat: die Lähmung des Gefässcentrums, bezw. die bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks giebt Binz zu, die sich daraus mit Nothwendigkeit ergebenden Folgen aber sieht er nicht ein, obwohl ihm bekannt sein dürfte, dass jede so hochgradige Erniedrigung des Blutdrucks nicht blos Schwäche und Sopor, sondern öfters auch völlige Bewusstlosigkeit (Ohnmacht) erzeugt.

Die von Binz in den letzten Sätzen entwickelten Anschauungen endlich sind unvereinbar mit der Lehre von der specifischen Wirkung, nach welcher die Wirkungen vieler Stoffe auf einzelne Organe, resp. Nervencentren beschränkt sind. Der Passus über die Krämpfe steht überdies auch mit den Thatsachen im Widerspruch, denn diese Krämpfe gehen dem Sopor nicht voraus, sondern erreichen gerade mit ihm ihren Höhepunkt.

Der Inhalt der citirten Sätze wird von Binz in Virchow's Archiv. 118. Bd. S. 122 zum Theil wiederholt, ausserdem beruft er sich dort auf die den gleichen Gegenstand behandelnden Arbeiten von H. Schulz (a. a. O.), C. Frese (Dissertation, Rostock) und O. Hewelke (Vorläufige Mittheilung; a. a. O.), unterlässt aber zu erwähnen, dass diese Autoren nur die Beschreibung der Symptome, nicht aber die pharmakologische Analyse derselben unternommen haben, daher auch von der Wirkung auf den Blutdruck und das Gefässcentrum keine Kenntniss erlangen konnten. Die Berufung wird infolge dessen gegenstandslos.

sowohl auf wirkliche Erregungen, wie auf Fortfall von Hemmungen bezogen werden können.

Die Verhältnisse am Frosch geben somit keine Berechtigung, der bis jetzt für die Säugethiere einzigen nachgewiesenen Ursache für die Somnolenz und Schwäche noch die weitere einer allgemeinen centralen Lähmung hinzuzufügen.

Hierüber vermögen erst besondere, am Säugethier vorgenommene Untersuchungen zu entscheiden. Einen Beitrag hierzu zu liefern, sind die folgenden an Kaninchen ausgeführten Versuche bestimmt. Zweck derselben war festzustellen, in welcher Weise die Depressionssymptome von Seiten des centralen Nervensystems mit steigenden Gaben zunehmen und wie sich hierbei der Blutdruck verhielt. Als Applicationsart wurde die intravenöse Injection (Einlauf einer 2 proc. Lösung aus einer Bürette in die Ven. jug. ext.) gewählt, weil nur diese eine ausreichende Sicherheit gewähren konnte, dass die angewandten Dosen auch vollständig und rasch zur Wirkung gelangten. Das Einfliessen geschah äusserst langsam, so dass eine Ueberfluthung des Blutes mit dem fremden Salze und vorzeitige Ausscheidung vermieden wurde. Nachdem Vorversuche ergeben hatten, dass die Wirkung einer in dieser Weise beigebrachten Dosis nach 15—20 Minuten ihren Höhepunkt erreicht und sich auf diesem selbst bei kleinen Dosen 1/2—1 Stunde erhält, konnten die eigentlichen Versuche in folgender Weise eingerichtet werden. Nach Einlauf einer die Intoxicationsschwelle eben überschreitenden Gabe (0,05—0,07 pro Kilo) wurde das Thier freigelassen und sein Verhalten bei Ruhe und Bewegung beobachtet. Nachdem das Maximum der Wirkung erreicht war, folgten in Zwischenräumen von 15—20 Minuten weitere kleinere zu je 0,01 pro Kilo. Die Thiere brauchten hierzu nicht wieder aufgebunden zu werden, es genügte das einfache Festhalten. Die Messung des Blutdruckes in der Carotis durch das Quecksilbermanometer wurde in jedem Versuche gewöhnlich nur einmal, am Schlusse, vorgenommen. Es waren daher, um alle Stadien mehrmals zu erhalten, viele Versuche (im Ganzen 12) nothwendig. Von einer Messung vor der Vergiftung konnte, um den Einwand, dass dadurch Circulationsstörungen bedingt würden, auszuschliessen, ganz abgesehen werden, da der normale Blutdruck bei Kaninchen eine bekannte Grösse ist und es hier nicht auf kleine Schwankungen, sondern auf grosse Unterschiede ankam. Der mittlere Druck in der bekannten Zusammenstellung von H. Meyer[1]) ist 108 mm. Da die Versuche in ihren Ergebnissen, abgesehen von kleinen individuellen Unterschieden in den Dosen,

1) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 323.

ereinstimmen, beschränke ich mich auf eine zusammenfassende arstellung.

Die Anfangsdosis 0,05—0,07 pro Kilo bewirkt neben Speichelıss und einer besonders nach Muskelarbeit bereits sehr auffälligen ıschleunigten und angestrengten Athmung eine unverkennbare Unst zu willkürlichen Bewegungen. Insbesondere solche grösseren mfangs (Ortsveränderungen) treten meist nur mehr auf äussere Verılassung auf, vollziehen sich aber durchaus normal und mit nicht ıchweisbar verminderter Intelligenz. Wird z. B. das Thier aus seiner eblingsecke hervorgeholt, so springt es rasch und sicher in diese ieder zurück. In der Ruhe bleibt das Thier in normaler, hockender ellung ohne Zeichen von Benommenheit; eine Abnahme der Reflexregbarkeit war bei der Mehrzahl derselben erkennbar. Der Blutuck betrug 95—110 mm Hg, war mithin in Rücksicht auf das örpergewicht der verwandten Thiere (2000—2500 g) normal. Da ıch die Respirationsstörungen noch geringfügig sind, dürfte die Anıhme, dass es sich in dem geschilderten Zustande um eine unittelbare Wirkung des Fluornatrium auf das centrale Nervensystem ındle, berechtigt sein.

Eine weitere Dosis von 0,01 pro Kilo verstärkt diesen Zustand ır wenig, selbst wenn sie noch 2—3 mal wiederholt wird. Man merkt blos, dass stärkere Reize nothwendig sind, um Ortsverıderungen hervorzurufen und dass dabei die Hinterbeine etwas vergert angezogen werden, wie bei Ermüdung. Sich selbst überssen begeben sich die Thiere gern in die bekannte Bauchlage, elche auch normale ruhende Kaninchen häufig annehmen, wenn e sich ganz unbeobachtet wissen. Diese Haltung wird aber alsıld mit der gewöhnlichen hockenden vertauscht, wenn man sich n Thieren nähert oder sie berührt. Viel erheblicher sind die örungen der Athmung; auch Muskelzittern und Krämpfe sind bei nzelnen Thieren bereits vorhanden. Der Blutdruck hält noch die ırmale Höhe, 85—100 mm Hg, doch vermag ihn Erstickung von ı Minuten Dauer nicht mehr so hoch zu steigern, wie im unverfteten Zustande, ein Zeichen, dass die Erregbarkeit der vasomorischen Centralorgane bereits abgenommen hat.

Weit stärkere Folgen hat hingegen eine nochmalige Gabe von 0,01 o Kilo. Einige Minuten verbleibt das Thier noch im beschriebenen ıstande, dann collabirt es beinahe plötzlich und liegt nun andauernd st platt auf dem Bauche. Nur starke Reize veranlassen es, sich in e gewöhnliche hockende Stellung zu begeben oder einige unbeholfene uchtbewegungen zu unternehmen. Eine völlige Lähmung der sensib-

len oder motorischen Sphäre ist nicht vorhanden. Der ganze Zustand macht mehr den Eindruck einer hochgradigen Schwäche, eines Collapses, als einer eigentlichen Narkose. Der Blutdruck ist ausnahmlos auf 30—40 mm herabgesetzt und bleibt es auch nach sensibler Reizung oder Erstickung. Die Lähmung des Gefässnervencentrums ist also eingetreten. Sie bildet eine Ursache dieses Zustandes, die durch die eben beschriebene Untersuchung gefundene directe Wirkung auf das centrale Nervensystem eine zweite. Wie gross letzterer Antheil ist, lässt sich mit Bestimmtheit noch nicht erkennen. Da es sich indessen zeigte, dass die erwähnten Depressionserscheinungen, welche die erste Dosis hervorbringt, bei weiteren Gaben nur langsam zunehmen, ist es wenig wahrscheinlich, dass sie sich bei nochmaliger Wiederholung dieser Gabe plötzlich, förmlich sprungweise so weit vertieften, dass sie dem beschriebenen Zustand von Sopor und Schwäche nahe kämen. Es würde vielmehr dieser Umstand, auch ohne Kenntnis der inzwischen vollzogenen Gefässlähmung, das Hinzutreten einer neuen, stärkeren Ursache nahe legen.

Die eben behandelten Ergebnisse beziehen sich natürlich nur auf die verwendete Thierart. Bei Hunden habe ich noch keine ausreichenden Erfahrungen. Ich erwähne daher blos, dass auch bei diesen Thieren die Erniedrigung des Blutdrucks durch Lähmung des Gefässnervencentrums zu annähernd gleicher Zeit und bei ungefähr halb so grossen Dosen (auf gleiches Körpergewicht bezogen) eintritt wie bei Kaninchen.

VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

1. Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift.

Von

Dr. Carl Jacobj,
Assist. des Instituts.

(Mit Tafel II und 8 Abbildungen.)

Zwei Vergiftungsfälle mit Extractum colchici, welche im October 887 in hiesiger Stadt vorkamen und im folgenden Jahre zu einer ehr eingehenden gerichtlich-medicinischen Begutachtung Anlass gaben, enkten die Aufmerksamkeit auf die immer noch recht mangelhafte Kenntniss der Wirkungen des Colchicumgiftes. Da zu derselben Zeit lie Arbeiten von Houdé[1]) und Zeisel[2]) erschienen, in welchen usführliche chemische Untersuchungen über das krystallisirte Colchicin mitgetheilt wurden, so erschien es angezeigt, auch in pharmakologischer Hinsicht wieder eine Bearbeitung dieses Giftes zu unternehmen.

I. Darstellung und chemische Beschaffenheit des krystallisirten Colchicins.

Die Isolirung des Colchicumgiftes gelang zuerst Pelletier und Caventou[3]) (1820); sie hielten aber die gewonnene Substanz für gallensaures Veratrin. Geiger und Hess[4]) stellten 1830 die eigenartige Natur des Alkaloids, welches sie Colchicin nannten, fest und waren auch im Stande, Krystalle zu gewinnen, die aber von Oberlin[5]) 1857 als ein Derivat des Colchicins erkannt wurden, das er als Colchiceïn bezeichnete. Da das letztere sich aus dem Colchicin, unter Einwirkung von Mineralsäuren, in der Wärme leicht bildet, solche

1) Compt. rend. Vol. XCVIII. p. 1442. Houdé-Laborde, Le Colchique et la Colchicine. Paris 1887.

2) Monatshefte f. Chemie. IV. Bd. S. 162; VII. Bd. S. 557; IX. Bd. S. 1.

3) Ann. Chim. Phys. Vol. XIV. p. 69.

4) Ann. Chem. Pharm. Vol. VII. p. 274.

5) Ann. Chim. Phys. Vol. L. p. 108.

aber bei der Darstellung des Alkaloids von Bacmeister[1]), Hübschmann[2]), Bley[3]), Walz[4]) und Schoonbrodt[5]) in mehr oder weniger ausgiebiger Weise benutzt waren, so muss die Einheitlichkeit ihrer Präparate beanstandet werden.

Aschoff[6]) Pfeiffer[7]) und Hübler[8]) benutzten dann zur Reingewinnung in verschiedener Weise den Tannatniederschlag, während Eberbach[9]), Speyer[10]), Hertel[11]) und Bender[12]) die grosse Löslichkeit des Colchicins in Chloroform verwertheten, um dasselbe aus den wässrigen Lösungen auszuschütteln, und Paschkis[13]) dieses Verfahren mit der Tannatfällung verband. Ein krystallisirtes Colchicin war aber mit keiner dieser Methoden gewonnen worden.

Es gelang gleichzeitig Houdé und Zeisel (l. c.) das Colchicin krystallisirt zu erhalten, indem Ersterer dasselbe aus der Chloroformlösung mit Petroläther, Letzterer mit Aethyläther ausfällte. Houdé extrahirte die fein gepulverten Samen mit Alkohol von 96 Proc., destillirte diesen bei gelinder Temperatur ab und behandelte den Rückstand mit Weinsäurelösung von 5 Proc. zur Entfernung der Hauptmassen von Harz und Fett. Die zurückbleibenden Reste dieser die Isolirung des Alkaloids sehr erschwerenden Substanzen schüttelte er mit Aether aus und entzog dann der gereinigten wässrigen Lösung das Alkaloid mittelst Chloroform. Durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther zu der eingeengten Chloroformlösung wurde das Colchicin zum Auskrystallisiren gebracht.

Die gewonnenen Krystalle ergaben, bei 100° getrocknet, einen Gewichtsverlust von 17 Proc., den Houdé auf ausgetriebenes Krystallwasser zurückführt. Die Elementaranalyse des bis zur Gewichtsconstanz getrockneten Colchicins ergab im Mittel von zwei Analysen: C = 64,13 Proc.; H = 6,2 Proc.; N = 3,2 Proc. und veranlasste Houdé für dasselbe die Formel $C_{23}H_{27}NO_7$ aufzustellen. Es gelang

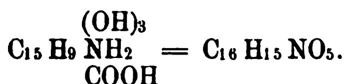
---

1) Arch. Pharm. Vol. LXXXIX. p 16.
2) Ibidem. Vol. XCII. p. 330.
3) Ibidem. Vol. LXXXIX. p. 19.
4) N. Jahrb. d. Pharm. XVI. Bd. S. 1.
5) Vierteljahrschr. f. prakt. Pharm. XVIII. Bd. S. 81.
6) Arch. Pharm. Vol. LXXXIX. p. 4.
7) Ibidem. Vol. CXI. p. 3.
8) Ibidem. Vol. CXXI. p. 193.
9) Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. XIV. Bd. S. 207.
10) Diss. Dorpat 1870.
11) Diss. Dorpat. 1881.
12) Pharm. Centralbl. XXVI. Bd. S. 291.
13) Med. Jahrb. Wien 1883. S. 257.

m nachzuweisen, wie dies später auch Zeisel bestätigte, dass i der Ueberführung von Colchicin in Colchiceïn Methylalkohol abspalten wird, und Beide nehmen deshalb an, dass das Colchicin s Methylcolchiceïn aufzufassen sei.

Zeisel verfuhr bei der Darstellung des Alkaloids im Wesentben wie Houdé, nur dass er die erhaltene Chloroformlösung nicht it Petroläther ausfällte, sondern von derselben das Chloroform abstillirte und das Colchicin aus dem syrupartigen Rückstand durch ehen in der Kälte auskrystallisiren liess. Die erhaltenen kugligen rystallaggregate wurden dann durch Auflösung im Wasserdampfstrom id Ausschütteln der wässrigen Lösung mit Chloroform, sowie Auslen mit Aethyläther gereinigt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren hielt er ein Präparat, welches reichliche Mengen Chloroform enthielt. urde dieses ausgetrieben, so betrug der Gewichtsverlust 37,4 Proc., as annähernd einer Verbindung von 1 Mol. Colchicin mit 2 Mol. iloroform entspricht. Die wässrige Lösung des chloroformfreien lchicins zur Trockne gebracht, lieferte eine compacte, hellgelbe asse, welche bei der Analyse 66,05 Proc. C, 6,57 Proc. H, 3,5 Proc. N gab. Zeisel leitet daraufhin die Formel $C_{22}H_{25}NO_7$ ab. Im cht und an der Luft färbte sich dieses amorphe Colchicin dunkler. ılverisirt besass es im trocknen Zustand keinen, im feuchten dagen einen schwach heuartig-aromatischen Geruch. Zeisel stellte is Goldsalz dar und untersuchte in sehr eingehender Weise eine össere Reihe von Colchicinderivaten, deren Analysen ihn veransten, das Colchicin als einen Methylester der Acetotrimethylcolicinsäure, d. h. des Colchiceïns aufzufassen.

Für die Colchicinsäure nimmt er aber folgende Constitution an:



$$C_{15}H_9\begin{matrix}(OH)_3\\NH_2\\COOH\end{matrix} = C_{16}H_{15}NO_5.$$

Unter Berücksichtigung dieser beiden Arbeiten stellte ich mir ı meinen Untersuchungen das Colchicin folgendermaassen her: Das on der Firma Merck in Darmstadt bezogene krystallisirte Alkaloid, elches ein gelbliches Pulver bildet, wurde in wenig Chloroform elöst und der ziemlich dunkel-gelbbraunen Lösung unter Umschütteln, s zum Auftreten einer Trübung, Petroläther zugesetzt. Darauf wurde e Flüssigkeit so lange im Kolben geschwenkt, bis sich ein dunkler iederschlag an den Wänden der Flasche abgesetzt hatte, und die ösung wieder klar geworden war. In dieser Weise wurde so lange it Petroläther ausgefällt, bis die Lösung einen ganz hellen, rein elben Ton angenommen hatte. Nach dem Abgiessen von dem

amorphen Niederschlag wurde sie nun ruhig stehen gelassen, worauf sich nach mehreren Stunden schöne Krystallrosetten ausschieden. Durch weiteres successives Zusetzen von Petroläther konnte auf diese Art die Hauptmasse des in der Lösung enthaltenen Colchicins gewonnen werden. Durch mehrmaliges, in derselben Weise ausgeführtes Umkrystallisiren aus verdünnteren Chloroformlösungen gelang es mir, an Stelle der Rosetten isolirte oder zu lockeren Büscheln gruppirte, absolut farblose, stark lichtbrechende Krystalle zu erhalten, welche bisweilen eine Länge von 1 cm und eine Dicke von 2—3 mm hatten und sich in Chloroform nahezu farblos lösten. Ein Geruch konnte an solchem Präparate, auch im chloroformfreien, feuchten, pulverisirten Zustande nicht wahrgenommen werden; doch waren im Dunkeln beim Zerreiben der Krystalle die von Zeisel beschriebenen Lichterscheinungen sehr schön zu sehen. Dieses ganz reine Colchicin wurde nun der Analyse unterworfen, und das gleiche Material für die pharmakologische Untersuchung ausschliesslich benutzt. Auch aus dem Extractum colchici der Firma Merck, sowie aus den Samen der Pflanze versuchte ich das Alkaloid zu gewinnen, was unter Anwendung des Houdé'schen Verfahrens ohne Schwierigkeit gelang.

Zeisel wies von seinen Krystallen, wie bereits erwähnt, nach, dass sie analog dem Krystallwasser Chloroform gebunden enthielten. Houdé[1]) hingegen erklärt ausdrücklich, dass die von ihm gewonnenen Krystalle chlor- und deshalb auch chloroformfrei seien. Da mein Colchicin nach den Angaben Houdé's dargestellt war, so musste entschieden werden, ob und in welcher Menge dasselbe Chloroform enthalte.

Die Gegenwart des Chloroforms liess sich leicht durch Erhitzen der im Luftstrom getrockneten Krystalle mit chlorfreier alkoholischer Kalilösung im zugeschmolzenen Rohr und Fällen des abgespaltenen Chlors mit Silberlösung nachweisen. Eine quantitative Bestimmung führte ich mittelst der von Schmiedeberg[2]) angegebenen Methode aus, indem die Krystalle im Dampfstrom erhitzt und die mit Chloroform beladenen Dämpfe über chlorfreien, in einer Glasröhre befindlichen glühenden Kalk geleitet wurden. Ich erhielt in dieser Weise aus 1,1865 g Colchicinkrystallen, welche vorher scharf getrocknet waren, 22 Proc. Chlor, entsprechend 24,7 Proc. Chloroform. Ferner bestimmte ich den Trockenverlust, welchen die gut pulverisirten, abgepressten oder oberflächlich getrockneten Krystalle erlei-

1) Houdé-Labordé, l. c. p. 38.
2) Inaug.-Diss. Dorpat 1866. S. 19.

n, wenn sie bei 100° im Vacuum über Schwefelsäure zur Gewichtsnstanz erwärmt werden. In 4 Versuchen erhielt ich folgende Geichtsverluste:

1. Abgepresste, pulverisirte, im Luftstrom 5 Minuten getrocknete ıbstanz 0,4965 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,3535 g.
Verlust = 0,1420 g = 28,8 Proc.

2. Abgepresste, pulverisirte, im Luftstrom 5 Minuten getrocknete ıbstanz 0,5935 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,4240 g.
Verlust = 0,1695 g = 28,56 Proc.

3. In der Petrolätherlösung pulverisirte, dann abgepresste Subanz 0,337 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,235 g.
Verlust = 0,102 g = 30,2 Proc.

4. In der Petrolätherlösung pulverisirte, dann abgepresste Subanz 0,5700 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,3928 g.
Verlust = 0,1772 g = 31,1 Proc.

Da das Mittel aus diesen 4 Bestimmungen einen Verlust von ',7 Proc. ergiebt, so scheint die Annahme berechtigt, dass meine rystalle an 2 Mol. Colchicin 3 Mol. Chloroform gebunden haben; denn diesem Falle hätte der Gewichtsverlust 30,9 Proc. betragen müssen.

Zeisel selbst giebt an, dass auch bei grosser Vorsicht durch das r der ersten Wägung abdunstende Chloroform Verluste von 1—2 Proc. um zu vermeiden seien. Eine Verbindung von 3 Mol. Colchicin auf Mol. Chloroform würde nur einen Verlust von 23,0 Proc., eine solche n 1 Mol. Colchicin auf 2 Mol. Chloroform, wie sie Zeisel vor sich tte, aber bereits ein Deficit von 37,4 Proc. erfordern, so dass diese iden Verhältnisse wohl kaum in Frage kommen können.

Um mich zu überzeugen, ob das bei 100° im Vacuum über :hwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz erwärmte Colchicin auch irklich chlorfrei sei, nahm ich in der oben beschriebenen Weise ittelst alkoholischer Kalilauge noch 2 Prüfungen an derartigen :äparaten vor. Es war nach Zusatz von salpetersaurem Silber zu :r mit Salpetersäure angesäuerten Aschenlösung nur eine kaum ahrnehmbare Opalescenz zu bemerken, so dass sich wägbare Mengen ın Chlor in der Substanz nicht befunden haben konnten, dielbe also als chloroformfrei angesehen werden musste. Als ich eses Colchicin der Elementaranalyse unterwarf, erhielt ich zunächst :i Anwendung der gebräuchlichen kürzeren Kupferschicht und unter nehaltung einer Verbrennungszeit von 3 Stunden genau wie Zeisel ıter diesen Verhältnissen niedrigere, den Houdé'schen naheэhende Werthe, die im Mittel von 3 Analysen 64,8 Proc. C und 19 Proc. H lieferten.

1. Subst.	0,235	H_2O = 0,1300;	H = 0,0144 =	6,1	Proc.
		COO = 0,558;	C = 0,152 =	64,6	=
2. =	0,3025	H_2O = 0,177;	H = 0,0196 =	6,48	=
		COO = 0,7225;	C = 0,197 =	65,1	=
3. =	0,2967	H_2O = 0,160;	H = 0,017 =	5,99	=
		COO = 0,7045;	C = 0,192 =	64,74	=

Als ich dann aber die Bestimmungen mit sehr langer, chromsaures Blei enthaltender Kupferschicht und unter Anwendung grösserer Verbrennungszeiten ausführte, erhielt ich Zahlen, welche mit den von Zeisel als maassgebend angenommenen nicht wesentlich differirten; denn es ergab das Mittel aus 3 Analysen 65,92 Proc. C und 6,47 Proc. H.

1. Subst.	**0,2287**	H_2O = 0,1355;	H = 0,0150 =	6,56	Proc.
		COO = 0,5515;	C = 0,1504 =	65,76	=
2. =	**0,3305**	H_2O = 0,1920;	H = 0,0213 =	6,44	=
		COO = 0,7925;	C = 0,2161 =	65,40	=
3. =	**0,2470**	H_2O = 0,1432;	H = 0,0159 =	6,43	=
		COO = 0,5952;	C = 0,1646 =	66,6	=

War das Chloroform im Wasserdampfstrom entfernt und das Wasser im Vacuum über Schwefelsäure verdunstet, so blieb das Colchicin wie bei Zeisel in compacter, hellgelber, rissiger Masse zurück. Auch das Verhalten der Substanz hinsichtlich ihrer Löslichkeitsverhältnisse zeigte keine Abweichungen von den Zeisel'schen Angaben. Sie war in Aether, Petroläther, Essigäther und Amylalkohol unlöslich, in Chloroform, Methyl- und Aethylalkohol sehr leicht löslich. Wegen des Chloroformgehaltes waren die Krystalle im kalten Wasser zwar schwer, im kochenden indessen unter Entweichen des Chloroforms und vorübergehender Bildung öliger Tropfen leicht und in jedem Verhältniss löslich; auch gab sie genau dieselben Reactionen wie das von Zeisel dargestellte Präparat. Somit ist die Annahme berechtigt, dass, wenngleich der Gehalt der Krystalle an gebundenem Chloroform abweicht, mein chloroformfreies Colchicin mit dem von Zeisel auf das Eingehendste untersuchten identisch ist. Der Umstand aber, dass ich meine Krystalle nach dem Houdé'schen Verfahren hergestellt hatte, beweist, dass zwischen dem Zeisel'schen und Houdé'schen Colchicin kein Unterschied besteht.

II. Allgemeine Wirkungen des krystallisirten Colchicins (Vergiftungsbild).

Da die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungen des Colchicins von den verschiedenen Autoren mit Präparaten von sehr ungleicher Reinheit angestellt wurden, so kann es nicht Wunder nehmen, wenn ihre Angaben über die Grösse der tödtlichen Dosis sowohl untereinander, als auch mit den von mir gefundenen Werthen erheblich differiren.

So fanden einerseits Dragendorff[1]), Jolleyet[2]) und Speyer[3]) als letale Dosis für Frösche 0,005—0,01 g, Schaitanoff[4]) 0,015 und Rossbach[5]) 0,02 g, während mein ganz reines Colchicin von diesen Thieren in Mengen von 0,06—0,1 noch ertragen wurde.

Andererseits sah Kramer[6]) bei Kaninchen den Tod erst nach 0,3, Schroff[7]) nach 0,1, Rossbach[8]) nach 0,03 eintreten, während Granow's[9]) Thiere schon nach 0,005 und meine nach 0,007 g der Vergiftung erlagen.

Ferner sind für Hunde nach Hübler[10]) 0,05 g erforderlich, um den Tod herbeizuführen, während Schaitanoff[11]) dieselben nach 0,005 nicht, Granow[12]) nach 0,001 und ich nach 0,001 pro Kilo Körpergewicht sterben sah.

Für Katzen endlich fand Rossbach[13]) 0,005 als die kleinste tödtliche Menge; bei meinen Versuchen gingen sie nach 0,5—1 mg pro Kilo Körpergewicht stets zu Grunde.

Der Mensch kann, wie die Versuche von Krahmer (l. c.), Schroff[14]) und Houdé[15]), sowie der von Koller[16]) beschriebene Vergiftungsfall beweisen, selbst noch Gaben bis 0,05 g per os ohne dauernden Schaden ertragen, und die von Mairet und Combenale[17]) auf Grund ihrer Versuche angesetzte letale Dosis von 0,00125 g pro Kilo Körpergewicht bei stomachaler Application dürfte deshalb wohl als ziemlich richtig angesehen werden. Ob dasselbe auch für die von ihnen aufgestellte subcutane Maximaldose von

1) Beiträge z. ger. Chem. Hft. 1. S. 83. Petersburg 1871.
2) Gaz. med. de Paris. 11. Aug. 1869.
3) Vgl. Dragendorff's Beiträge z. ger. chem. Nachw. d. Colch. Diss. Dorpat 1876. II. Aufl. S. 259.
4) Rossbach, Pharmakolog. Unters. II. Bd. 1876. S. 6.
5) Nothnagel-Rossbach, Arzneimittellehre. S. 718.
6) Beitr. z. Pharmakodyn. Reil, Journ. f. Pharmakodyn. 1858. II. Bd. S. 561.
7) Lehrb. d. Pharmakolog. 1873. S. 615.
8) l. c. S. 23.
9) Inaug.-Diss. Greifswald 1887.
10) Jenaer Zeitschr. f. Med. 1864. S. 247.
11) Vgl. Rossbach, Pharmakolog. Unters. l. c. S. 6.
12) l. c. S. 17.
13) l. c. S. 23.
14) Oesterreich. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1856. Nr. 22. S. 395.
15) l. c. S. 82.
16) Berichte d. Rudolph-Spitals. Wien 1867.
17) Compt. rend. Vol. CIV. p. 439 sq.

0,00057 g pro Kilo gilt, steht einstweilen dahin. Jedenfalls ist zu beachten, dass das Colchicin subcutan injicirt infolge einer heftig reizenden Wirkung auf das Gewebe ausgedehnte Entzündungen veranlasst, wovon ich mich durch einen an mir selbst mit 1 mg angestellten Versucht überzeugt habe.

Die allgemeinen Erscheinungen, welche an Warmblütern nach Vergiftung mit dem von mir dargestellten reinen Colchicin beobachtet wurden, waren im Wesentlichen die gleichen, welche bereits von Schaitanoff, Rossbach, Paschkis, Houdé-Laborde[1]) u. A., die mit mehr oder weniger unreinen Präparaten experimentirten, beschrieben worden sind.

Gleichgültig in welchen Mengen ich das Colchicin den Thieren beibrachte und ob durch subcutane oder intravenöse Injection, stets verstrich eine Zeit von mindestens 1, meist 2—3 Stunden, bevor sich die ersten Vergiftungssymptome zeigten. In dieser Zeit befanden sich die Thiere völlig normal und verzehrten ganz munter und mit grösstem Behagen ihr Futter.

Ein offenbar zunächst von den Verdauungsorganen ausgehendes Unbehagen eröffnete bei Hunden und Katzen nach Einverleibung letaler Dosen von mittlerer Grösse (20—60 mg) die Reihe der Prodromalerscheinungen. Die Thiere nahmen eine kauernde Stellung an und pressten, um die offenbar vorhandenen Leibschmerzen zu mildern, die Beine fest gegen den Unterleib. Man bemerkte in manchen Fällen häufiges Lecken und Schlucken, was auf eine vermehrte Speichelsecretion zu beziehen sein dürfte. Die Zeichen der Nausea wurden dann allmählich immer deutlicher, und mit mehr oder weniger heftigem Erbrechen und Durchfall erfolgte der eigentliche Ausbruch der Vergiftung. Meist beherrschten die beiden letzteren Erscheinungen dann das Vergiftungsbild bis unmittelbar vor dem Eintritt des Todes. In einigen Fällen freilich spielten dieselben eine ganz untergeordnete Rolle, indem nur wenige und geringe oder gar keine Entleerungen auftraten.

War der Magen leer, so bestand das Ausgeworfene aus zähem, bei häufiger Wiederkehr des Erbrechens aus gallig gefärbtem, schaumigem Schleim. Wie das Würgen, so dauerten auch die Tenesmen, bei völlig von Speiseresten freiem Verdauungskanal, meist noch fort, und es war dann auch hier galliger, bisweilen sogar blutig gefärbter Schleim, der wiederholt in kleinen Mengen mühsam ausgepresst wurde.

1) l. c. p. 276.

An Kaninchen beschränkten sich, da diese Thiere bekanntlich nicht erbrechen können, die Magen-Darmerscheinungen ausschliesslich auf die Durchfälle, und diese waren in der Regel weder hinsichtlich ihrer Zahl, noch der Masse des Entleerten besonders stark ausgesprochen. Zu den Wirkungen des Giftes auf die Digestionsorgane gesellten sich dann nach längerer oder kürzerer Zeit Veränderungen in der Motilität. Die Thiere wurden träge in ihren Bewegungen und vermieden dieselben, soweit als irgend möglich, obgleich die Fähigkeit sie auszuführen, noch bestand. Dann traten die Zeichen einer aufsteigenden, centralen Lähmung immer deutlicher hervor. Die hinteren Extremitäten verloren zunächst ihre Kraft, so dass beim Gehen das Hintertheil des Körpers hin- und herschwankte, darauf wurden die Bewegungen derselben, entsprechend dem Fortschreiten der Lähmung, immer ungeordneter, bis endlich das Thier, während es sich auf den Vorderbeinen mühsam weiter arbeitete, die Hinterbeine schlaff nachschleifte. Mit dem Uebergehen der Paralyse auf die Vorderbeine wurde auch die Athmung, die bis dahin vom Gift nicht wesentlich beeinflusst erschien, verändert. Die Zahl der an sich kräftigen Athemzüge nahm schnell ab, und mit dem Erlöschen der Respiration trat endlich der Tod ein. Nur in seltenen Fällen brachen noch unmittelbar vor dem Ende kurze Krämpfe aus, wie man sie bei Erstickung zu beobachten pflegt.

Gleichzeitig mit dem Auftreten der motorischen Störungen fing eine Anästhesie an sich gleichmässig über die ganze Körperoberfläche zu verbreiten. Dieselbe nahm bisweilen auffallend schnell zu und erreichte dann einen ungewöhnlich hohen Grad. So konnte ich z. B. einem kleinen Hund, welchem 30 mg Colchicin unter die Haut der Bauchdecken injicirt worden waren, nach 6 Stunden, als er noch zu sitzen und auch ziemlich gut zu gehen vermochte, mit einer Nadel quer durch die Nase stechen, ohne dass das Thier im Geringsten darauf reagirt hätte. An Kaninchen wird die Anästhesie häufig völlig vermisst.

Da man von Menschen, welche der Colchicinvergiftung erlagen, weiss, dass sie ihre volle geistige Klarheit bis zum Tode behalten, so ist wohl anzunehmen, dass auch bei Thieren das Bewusstsein bis zum Ende erhalten bleibt. Hierfür spricht der Umstand, dass Katzen nicht selten mit den Augen die in den Käfig gebrachte Hand noch mit grösster Aufmerksamkeit zu einer Zeit verfolgten, in welcher die Hinterbeine schon völlig ihren Dienst versagten. Hunde freilich verhielten sich gegen äussere Eindrücke bei vorgeschrittener Vergiftung völlig apathisch.

An Tauben erzeugte das Colchicin die gleichen Erscheinungen wie an Säugethieren. Auch bei ihnen traten vermehrte Darmentleerungen, mit den Beinen beginnende und auf die Flügel übergehende Lähmung auf, und sie erlagen der angewandten Gabe von 0,015 g nach 24 Stunden.

Wie Rossbach und Schaitanoff, so fiel auch mir auf, dass das Herz bei Warmblütern bisweilen noch bis 20 Minuten nach dem Stillstand der Athmung fortschlägt und dasselbe bei Fröschen nicht selten, selbst 30 Stunden nach dem vollständigen Eintritt der centralen Lähmung, noch kräftig pulsirend gefunden wurde.

Bei der Section fand ich, wenn die Thiere unter heftigen gastrischen Erscheinungen zu Grunde gegangen waren, den Darm meist fest contrahirt, und es zeigten sich vor Allem im Magen und Dickdarm auf der durchweg geschwellten und gelockerten Schleimhaut mehr oder weniger zahlreiche und ausgedehnte Ekchymosen und Hämorrhagien. Am Dünndarm erstreckten sich diese Blutungen verschieden weit vom Duodenum an abwärts, doch hatte der unterste Theil desselben vor der Valvula iliocoecalis fast ausnahmslos eine normale Beschaffenheit.

Bei chronischem Verlauf der Vergiftung und in den Fällen, in welchen die Darmerscheinungen weniger heftig waren, habe ich bis auf eine Schwellung der Schleimhaut entweder jedes Zeichen einer pathologischen Veränderung vermisst, oder es zeigten sich im Magen und Duodenum, sowie im Mastdarm einige kleine, zerstreut liegende Ekchymosen.

Das rechte Herz, sowie die Venen der Bauchhöhle und des Mediastinums fand ich, wie dies auch Caspar[1]), Houdé-Laborde u. A. angeben, stark mit Blut gefüllt. Ebenso konnte ich die Angaben der beiden Letztgenannten, sowie Rossbach's, Levin's[2]) und Speyer's[3]) betreffs der Hyperämie der Nieren in vielen Fällen bestätigen. Am Gehirn und Rückenmark hingegen war in den beiden Fällen, wo diese Theile freigelegt wurden, makroskopisch durchaus keine Veränderung nachzuweisen, so dass ich annehmen muss, dass die von Warncke[4]) bei einer Section gefundene Rückenmarkserweichung, welche er als eine für die Colchicinvergiftung charakteristische Erscheinung hinstellt, ein rein zufälliger Befund gewesen sei.

1) Caspar's Archiv d. Pharmak. LXXXI. Bd. S. 1.

2) Edinb. med. and surgical journ. Vol. XLVII. 1840.

3) Beiträge z. gerichtl. chem. Nachweis d. Colchicins. Inaug.-Dissert. Dorpat 1870.

4) Hosp. Tidende. Vol. VI. 1863.

III. Ueber die Bildung des wirksamen Oxydicolchicins aus dem Colchicin durch Oxydationsmittel und im Organismus.

Bei der grossen Giftigkeit, welche das Colchicin an Warmblütern entfaltet, musste es auffallen, dass Frösche, wie oben erwähnt, so enorme Mengen ohne Schaden zu ertragen vermögen. Brachte ich diesen Thieren aus frisch hergestellten, völlig reinen, farblosen Colchicinkrystallen ganz frisch bereitete und infolge dessen auch nur eben wahrnehmbar gelblich erscheinende Lösungen in den Lymphsack, so vertrugen dieselben Dosen von 40 mg stets recht gut. Nach Gaben von 50 mg wurden sie bisweilen etwas schlaff, gelegentlich traten auch wohl Lähmungserscheinungen auf, aber dieselben verschwanden nach mehreren Stunden wieder, und die Thiere waren nach einem halben bis ganzen Tag völlig normal und verblieben auch so. Das Gesagte wird am besten veranschaulicht werden durch die Wiedergabe einer jener Versuchsreihen, welche behufs Prüfung der Präparate angestellt wurden.

Es erhielten 4 Ranae esculentae in den Rückenlymphsack

Angabe der Zeit	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4
31./5. 4 h — m N.-M.	50 mg	40 mg	30 mg	20 mg
	es bleiben alle völlig normal			
1./6. 10 h — m V.-M.	50 mg	40 mg	30 mg	20 mg
12 h 30 m	schlaff	schlaff	normal	
2 h — m N.-M.	beginnende Lähmung, kann sich noch bewegen, erträgt Rückenlage	sehr schwach, kann sich aus der Rückenlage noch umdrehen		
2./6. 10 h — m V.-M.	nur noch schlaff, kann springen	nur noch träge		
5 h — m N.-M.	normal	normal		

Wurde die Lösung, auf 24 Stunden vertheilt, in die Lymphsäcke eines Frosches gebracht, so konnten die Thiere selbst Gesammtgaben bis 0,1 ohne dauernde Schädigung vertragen, wie dies auch obiger Versuch zeigt.

Da die Möglichkeit vorhanden war, dass infolge der zu langsamen Resorption und mit dieser Schritt haltenden Ausscheidung des Colchicins die gleichzeitig im Blut circulirenden Mengen desselben zu gering seien, um Wirkungen hervorzubringen, so wurde mehreren Fröschen die Lösung durch eine in die Bauchvene eingebundene Canüle direct in das Blut injicirt. Aber auch unter diesen Bedingungen blieben die Thiere nach Gaben von 30 mg völlig normal und erst bei sehr

grossen Mengen, die in einem Fall 47 mg, in einem anderen 56 mg betrugen, trat eine mehrere Stunden anhaltende grosse Schwäche auf; dieselbe verschwand aber, wie nach subcutaner Injection, in den folgenden 12 Stunden völlig, so dass die Thiere nach dieser Zeit wieder durchaus normal waren.

Bedenkt man, dass selbst indifferente Substanzen, wenn man sie in einer concentrirteren Lösung direct in das Herz bringt, vorübergehende Störungen zu veranlassen im Stande sind, so ist man wohl berechtigt, auf Grund der angestellten Versuche das Colchicin als eine an Fröschen sehr wenig wirksame Substanz zu bezeichnen.

Anders gestaltete sich die Sache, wenn das Präparat, sei es durch langes Stehen an der Luft und im Licht, oder infolge mangelhafter Reinigung bei der Darstellung, braun gefärbt war. Solches unreines Colchicin, wie es auch das Colchicinum purissimum krystall. von Merck ist, führte in der Regel nach Gaben von 30—40 mg unter krampfhaften Symptomen, die sich gelegentlich zu wirklichen Krämpfen steigerten, durch darauf folgende Lähmung in 1—2 Tagen den Tod herbei.

Diese Beobachtung musste so gedeutet werden, dass das Gift, welches die Krämpfe erzeugt, sich aus dem krystallisirten Colchicin unter den oben angeführten Bedingungen bildet und den unreinen Präparaten beigemengt ist. Ich versuchte deshalb diese Substanz aus den letzteren zu isoliren.

Da beim Ausfällen der braungefärbten Chloroformlösungen des Colchicins mit Petroläther immer zuerst dunkle Massen in Form harziger Niederschläge sich an den Wänden des Gefässes absetzten, und in diesen die gesuchte Substanz vermuthet werden konnte, so sammelte ich dieselben, löste sie wieder in Chloroform und fällte mit Petroläther aus. Indem ich diese Operation mehrmals wiederholte und dabei immer die zuerst ausfallenden, am dunkelsten gefärbten Portionen benutzte, erhielt ich schliesslich eine braune Masse, aus der sich unter keinen Bedingungen mehr Krystalle abschieden. Ich befreite dieselbe dann im Vacuum über Schwefelsäure von Chloroform und löste sie in Wasser. Es gelang dies freilich nur unter beständigem Kneten erst nach längerer Zeit, da die Substanz in Wasser eine gummiartige Consistenz annimmt und daher ihre Auflösung nur sehr langsam von Statten geht. Die wässrige Lösung wurde abermals im Vacuum über Schwefelsäure eingetrocknet und hinterliess dann einen rothbraunen, durchsichtigen, von Rissen durchzogenen Körper, der sich leicht pulverisiren und jetzt in Wasser lösen liess.

Präparate von verschiedenen solchen Darstellungen wurden der .ementaranalyse unterworfen und ergaben bei Anwendung langer upferschicht und sehr langsamer Verbrennung die folgenden, vom ɔlchicin nicht unbedeutend abweichenden Werthe für den Kohlen-ɔff- und Wasserstoffgehalt.

Angewandte Substanz	Gefundene Kohlensäure	Daraus berechneter Kohlenstoff	Gefundenes Wasser	Daraus berechneter Wasserstoff
0,279	0,6635	0,1809 = 64,8 Proc.	0,156	0,0173 = 6,38 Proc.
0,2705	0,6465	0,1761 = 65,1 „	0,154	0,0171 = 6,32 „
0,3980	0,9449	0,2577 = 64,6 „	0,2235	0,0248 = 6,23 „
0,2620	0,6195	0,1689 = 64,46 „	0,150	0,0166 = 6,33 „

Im Mittel also C = 64,7 Proc. H = 6,31 Proc.

Mit diesen Zahlen stimmt aber unter der Annahme, dass bei der ıuen Substanz wie beim Colchicin im Molekül ein Atom Stickstoff thalten sei, der für die Formel $(C_{22}H_{25}NO_6)_2O$ berechnete Gehalt ɪn 64,86 Proc. C und 6,14 Proc. H recht gut überein. Dass die unter-chte Substanz Stickstoff enthielt, war durch den qualitativen Nach-ɜis desselben festgestellt worden. Auf eine quantitative Stickstoff-stimmung musste aber wegen der geringen Menge des zu Gebote ɜhenden Materials verzichtet werden.

Nach seiner Zusammensetzung dürfte der isolirte Körper als ɛydicolchicin aufgefasst werden, und ich werde ihn deshalb im Fol-nden so bezeichnen. Dass es sich um ein Oxydationsproduct des ılchicins handelt, wird durch die weiter unten anzuführenden Ver-che zweifellos bewiesen.

Sowohl hinsichtlich seiner Löslichkeit in den verschiedenen Lö-ngsmitteln, als auch den verschiedenen Reagentien gegenüber ver-.lt sich das Oxydicolchicin genau wie das Colchicin.

Es unterscheidet sich von demselben nur durch seine amorphe Be-haffenheit, seine rothbraune Farbe, welche auch bei einigen Farben-actionen zu etwas anderen Nuancen führt, sowie durch seine etwas ringere Löslichkeit in Chloroform. Letztere Eigenschaft bedingt, ss es aus solchen Lösungen auf Zusatz von Petroläther früher sfällt, als das Colchicin. Ausserdem besitzten die wässrigen Lösun-n desselben den von manchen Autoren an feuchtem Colchicin be-ɜrkten heu- oder juchtenartigen Geruch in ausgesprochener Weise, ihrend ich, wie schon bemerkt, denselben an wirklich reinem Col-icin nie habe wahrnehmen können.

Den wesentlichsten Unterschied zwischen beiden Substanzen det aber ihre verschiedene pharmakologische Wirksamkeit an 5schen.

Es erzeugt nämlich das Oxydicolchicin in Gaben von 5 mg und mehr an diesen Thieren die erwähnten, auch nach gefärbten Colchicinpräparaten auftretenden Krampferscheinungen, sowie eine der Veratrinwirkung ähnliche functionelle Veränderung der Muskeln und führt schliesslich den Tod durch allgemeine Lähmung herbei.

Die ersten Symptome der Vergiftung treten meist $^{1}/_{2}$ Stunde nach der Injection der wässrigen Lösung in einen Lymphsack auf. Die Reflexerregbarkeit der Thiere wird zu dieser Zeit erhöht, sie sperren häufig das Maul auf, als ob sie brechen wollten, stossen gelegentlich, wenn man sie anfasst, einen lauten Schrei aus, und ihre Hautsecretion wurde häufig vermehrt gefunden.

Nach 1—1 $^{1}/_{2}$ Stunden stellen sich dann die eigentlich charakteristischen Veränderungen an den Muskeln ein. Veranlasst man die Thiere jetzt zu einem Sprung, so wird derselbe zwar in der gewöhnlichen Weise und mit grosser Kraft ausgeführt, dann aber verharren die Schenkel einige Zeit in der gestreckten Stellung und werden nur langsam wieder angezogen; gleichzeitig bemerkt man ausgebreitete fibrilläre Muskelzuckungen, die sich indessen bald wieder verlieren.

Mehrere möglichst rasch hintereinander ausgeführte Sprünge bringen diesen an eine Veratrinwirkung erinnernden Zustand der Muskeln zum Verschwinden. Nach einer Ruhe von mehreren Minuten kehrt derselbe indessen wieder zurück. Nach einiger Zeit treten krampfhafte Bewegungen auf, die in förmliche Reflexkrämpfe übergehen, welche anfangs einen convulsiven Charakter zu haben scheinen, dann aber sich zu einem wahren Tetanus ausbilden, welcher zuweilen 1—2 Tage anhalten kann. In einigen Fällen fiel es auf, dass in den späteren Stadien der Vergiftung die Krampfanfälle durch äussere Reize, wie Erschütterung der Unterlage u. s. w., nicht mehr ausgelöst werden konnten, während dieselben sofort auftraten, sobald sich das Thier selbst zu bewegen versuchte. Die Erklärung für diese Erscheinung dürfte vielleicht in der bei vorgeschrittener Vergiftung eintretenden völligen Anästhesie der Haut zu finden sein, welche die Auslösung eines Reflexkrampfes durch Erregung der Hautnerven verhindert.

Schliesslich gingen die Thiere unter allgemeiner Lähmung zu Grunde.

Das Herz schlägt nach dem völligen Eintritt der Lähmung noch fort und auch die Muskelerregbarkeit ist noch einige Zeit erhalten; doch schwindet die letztere schon mehrere Stunden, bevor das Herz zu schlagen aufhört.

Nach dem Gesagten scheint wohl die Annahme berechtigt, dass

die krampfhaften Symptome, welche von den verschiedenen Autoren an Fröschen nach Vergiftung mit Colchicin gesehen und beschrieben wurden, nicht durch dieses Alkaloid selbst, sondern durch das demselben beigemengte Oxydicolchicins bedingt waren.

Wie ich mich überzeugte, gelingt es auch, aus den Samen des Colchicum autumnale Oxydicolchicin zu gewinnen, und es kann also dasselbe, da es in Wasser, Alkohol und Chloroform nicht erheblich weniger löslich ist, als das Colchicin, wenn bei der Darstellung nicht sehr häufig und sorgfältig umkrystallisirt wird, leicht die Präparate verunreinigen. Ferner gelang es mir aber auch, aus Colchicin, das absolut rein gewesen war, aber Monate lang in offener Schale im Zimmer gestanden und sich infolge dessen dunkler gefärbt hatte, Oxydicolchicin in wägbaren Mengen zu isoliren, woraus hervorgeht, dass selbst die besten Präparate, wenn sie nicht vor dem Einfluss der Luft sehr sorgfältig geschützt werden, durch die Bildung von Oxydicolchicin ihre Reinheit einbüssen.

Wenn die Einwirkung der Luft schon im Stande war, Colchicin in Oxydicolchicin überzuführen, so konnte angenommen werden, dass dies mit Hülfe entsprechender chemischer Agentien in grösserem Maassstabe leicht gelingen werde. Die auf Grund der Analysen aufgestellte Formel verlangte bei der Umwandlung einen Oxydationsvorgang anzunehmen, und es stand also zu erwarten, dass dieselbe mit Hülfe der üblichen Oxydationsmittel herbeizuführen sei. Ich konnte jedoch durch die Behandlung des Colchicins mit solchen nachweisbare Mengen Oxydicolchicins nicht erhalten und versuchte deshalb durch directe Einwirkung nascirenden Sauerstoffs, wie er bei der Elektrolyse des Wassers entsteht, meinen Zweck zu erreichen.

Der Strom von 30 Accumulatoren mit einer Spannung von 65 Volt. wurde durch eine, mit einigen Tropfen Schwefelsäure ganz schwach angesäuerte 5 proc. wässrige Colchicinlösung gehen gelassen. Diese Lösung befand sich dabei in einem Glascylinder, welcher unten mit einer Thierblase geschlossen war und in eine mit der gleichen Lösung gefüllte Platinschale eintauchte. Diese Schale diente zugleich als Kathode. Als Anode wurde eine die Oberfläche der im Cylinder befindlichen Flüssigkeit bedeckende Platinscheibe benutzt. Der Widerstand, welchen die auf diese Weise 1 cm mächtige Schicht der Lösung dem Strom entgegensetzte, war so gross, dass ein in den Kreis eingeschaltetes Kohlrausch'sches Federgalvanometer nur 7 Milli-Ampères anzeigte. War der Strom 6—8 Stunden durch die Lösung gegangen, so hatte sich die am negativen Pole befindliche Flüssigkeit zwar dunkler gefärbt, ohne indessen für Frösche

wesentlich wirksamer geworden zu sein; die am positiven Pol befindliche Lösung hingegen, welche eine bräunlich orangegelbe Farbe angenommen hatte, erzeugte in Gaben, welche 20—25 mg Colchicin entsprachen, an einem Frosch nach 1—1½ Stunden ausgesprochene Reflexerhöhung mit sich anschliessenden Krämpfen. Aus der Lösung gelang es aber auch durch Ausschütteln mit Chloroform und Fällen der Chloroformlösung mittelst Petroläther relativ ansehnliche Mengen einer Substanz zu gewinnen, die sich in Allem wie Oxydicolchicin verhielt.

Auf diesen Erfolg hin versuchte ich, ob sich das Colchicin nicht auch mittelst Ozon oxydiren lasse, und leitete zu diesem Zweck längere Zeit durch die wässrige Lösung Sauerstoff, welcher vorher eine Glaskugel passirt hatte, in der das beständige Ueberspringen elektrischer Funken ihn ozonisirte. Die Lösung veränderte ihre Farbe und Wirksamkeit nur ganz unbedeutend und es wurde deshalb der Versuch dahin abgeändert, dass an Stelle der Lösung die Substanz selbst in innige Berührung mit Ozon gebracht wurde. Es geschah dies auf folgende Weise: Das fein gepulverte Colchicin wurde in Glaswolle vertheilt und in eine durch einen Kork luftdicht verschliessbare kleine Kochflasche gebracht. Durch den Kork derselben traten ausser den beiden Poldrähten eines Funkeninductors zwei Glasröhren; die eine derselben stand mit einem Sauerstoffgasometer in Verbindung, die andere gestattete vor Beginn des Versuchs die Luft durch Sauerstoff aus dem Ballon zu verdrängen und wurde dann während des Versuchs geschlossen. Blieb nun das Colchicin mehrere Stunden unter wiederholtem Umschütteln in der durch das beständige Ueberspringen von Funken ozonisirten Sauerstoffatmosphäre, so bräunte es sich, und aus der Chloroformlösung desselben konnte dann ebenfalls Oxycolchicin ausgefällt werden. Grössere, eine eingehendere chemische Untersuchung der Substanz ermöglichende Mengen konnten indessen mit keiner der beiden Oxydationsmethoden erhalten werden, und ich musste zufrieden sein, für die pharmakologischen Thierversuche auf diese Weise das nöthige Material zu gewinnen. Jedenfalls aber spricht der Umstand, dass durch Einwirkung von nascirendem Sauerstoff auf das Colchicin sich die als Oxydicolchicin bezeichnete Substanz bildet, mit für die Richtigkeit der aufgestellten Formel.

Da die Wirksamkeit des Oxydicolchicins sich an Fröschen gegenüber der des Colchicins als so wesentlich verschieden erwiesen hatte, so stand zu erwarten, dass auch an Warmblütern sich ein entsprechender Unterschied der Wirkung beider Substanzen werde constatiren lassen. Die angestellten Vergiftungsversuche an Hunden, Katzen

und Kaninchen führten indessen zu dem auffallenden Resultat, dass nicht nur die minimale, letale Gabe des Oxydicolchicins genau mit der des Colchicins übereinstimme, da Thiere der beiden erstgenannten Arten nach 1 mg pro Kilo Körpergewicht, Kaninchen nach 6—10 mg starben, sondern dass auch hinsichtlich der bei der Vergiftung beobachteten Erscheinungen ein bemerkenswerther Unterschied nicht aufgefunden werden konnte.

Die mit Colchicin angestellten Oxydationsversuche hatten gezeigt, dass Sauerstoff in statu nascendi im Stande sei, dasselbe in Oxydicolchicin überzuführen. Dass das lebende Gewebe der **Warmblüter** auf die verschiedensten Substanzen dem activen Sauerstoff gleich oxydirend einzuwirken vermag, ist eine wiederholt gemachte Erfahrungsthatsache. Es musste somit auch in diesem Falle an die Möglichkeit gedacht werden, dass aus dem in den Organismus der warmblütigen Thiere eingeführten Colchicin unter dem Einfluss der Gewebe auf dasselbe Oxydicolchicin gebildet werden könne. Gelang es eine derartige Umwandlung der einen Substanz in die andere im Organismus derselben nachzuweisen, so erschien die verschiedenartige Wirksamkeit des Colchicins an Warm- und Kaltblütern erklärlich.

Es war am zweckmässigsten, die diesbezüglichen Versuche an isolirten und künstlich durchbluteten Organen vorzunehmen, da die von Houdé-Laborde[1]) und Speyer (l. c.) angestellten Untersuchungen über das Verbleiben des Colchicins im Organismus ergeben hatten, dass bereits 2 Stunden nach dem Einführen der Substanz in die Vene auch nicht Spuren derselben mehr im Blut nachzuweisen sind, und sich dieselbe auf die verschiedenen Organe und Secrete vertheilt. Schmiedeberg[2]) und Andere hatten gezeigt, dass in den Nieren Oxydationsvorgänge besonders gut von Statten gehen, und es erschien dieses Organ deshalb auch für den vorliegenden Fall das geeignetste zu sein.

Die Versuche wurden folgendermaassen angestellt: Mit 800 ccm defibrinirten Schweineblutes, welches nebst den Nieren sofort nach dem Tödten des Thieres aus dem Schlachthaus geholt wurde, füllte ich den von mir für künstliche Durchblutungen hergestellten Apparat[3]) und schaltete in den Strom desselben dann die Niere ein. Als darauf die Temperatur des Organs, sowie des Blutes auf 38° gebracht war und die Messungen des Blutstroms, welcher das Organ bei einem

1) l. c. p. 109.
2) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 288.
3) Ebenda. XXVI. Bd. S. 388.

Druck von 130—140 mm Quecksilber passirte, die erwünschte Geschwindigkeit (nahezu 100 ccm pro Minute) ergaben, setzte ich dem Blute 330 mg reinsten, chloroformfreien Colchicins in Form einer 5 proc. wässrigen Lösung zu. Es sank darauf freilich allmählich die Durchflussmenge herab, so dass sie nach Verlauf von 1 1/2 Stunden nur noch 100 ccm in 3 Minuten 20 Secunden betrug; indessen, da in den 85 Minuten, welche das Gift mit der Blutmasse circulirt hatte, 4850 ccm Blut aus der Vene des Organs ausgetreten waren, und demgemäss die 800 ccm angewandten Blutes die Niere 6 mal durchflossen hatten, so wurde der Versuch abgebrochen.

Nimmt man mit Schmiedeberg[1]) die während der Durchblutung in solchen Nieren enthaltene Blutmenge zu 40 ccm an, so ergiebt sich, dass das gesammte zugesetzte Colchicin etwa 4 Minuten mit dem Gewebe in Berührung war.

Nach beendeter Durchblutung wurde die Niere fein zerhackt und dem aus dem Apparat entleerten und mit der 6 fachen Menge destillirten Wassers verdünnten Blute zugesetzt; die ganze Masse wurde bei schwach essigsaurer Reaction coagulirt.

Von den Coagulis wurde die klare Flüssigkeit abfiltrirt und bei ganz schwach saurer Reaction auf dem Wasserbad eingeengt. Darauf wurde mit neutralem essigsauren Blei gefällt, vom Niederschlag abermals abfiltrirt, der Ueberschuss an Blei mit schwefelsaurem Natron entfernt, und die abermals abfiltrirte neutrale Flüssigkeit, nachdem sie, um einen etwa vorhandenen Ueberschuss an Schwefelsäure unschädlich zu machen, mit Chlorbarium versetzt war, auf etwa 50 ccm eingedunstet. Das gut ausgepresste Coagulum wurde mit Alkohol von 90 Proc. ausgezogen, der Alkohol eingedunstet, mit Wasser aufgenommen und dann ebenfalls mit Blei gefällt und, wie oben beschrieben, weiter behandelt. Endlich wurden noch die Bleiniederschläge mit Schwefelsäure versetzt, das Filtrat von Schwefelsäure mittelst Chlorbarium befreit und bei neutraler Reaction eingedunstet. Nachdem die 3 Lösungen vereinigt waren, wurden sie zunächst neutral, sodann durch Schwefelsäure angesäuert mit Chloroform gut ausgeschüttelt. Dieses wurde bis auf 5 ccm verdunsten gelassen und endlich aus der braunen Lösung mit Petroläther in der früher beschriebenen Weise das Oxydicolchicin isolirt. Nachdem im Vacuum über Schwefelsäure das Chloroform aus der Substanz entfernt und dieselbe gewichtsconstant geworden war, ergab die Wägung 0,042 g. Bei einem zweiten Versuch, der in gleicher Weise angestellt wurde, und bei

---

1) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 293.

welchem den 800 ccm Blut eine Menge von 0,2 g reinsten Colchicins zugesetzt war, erhielt ich nach 5 maligem Durchtritt desselben durch das Organ, nachdem es dabei 2 Minuten mit den Geweben in Berührung gewesen war, 0,033 g eines dunkelbraunen, sich durchaus wie Oxydicolchicin verhaltenden Körpers. An Fröschen erzeugten diese Präparate, in Gaben von 30 mg, nach 1 Stunde alle oben für Oxydicolchicin beschriebenen Erscheinungen. Auch die Krämpfe brachen, wenngleich erst nach mehreren Stunden aus und unter ihrer Wirkung gingen die Thiere zu Grunde. Nach dem ganzen Vergiftungsbild erschien es somit zweifellos, dass die aus dem Blut nach der Durchleitung isolirte Substanz, wenn sie auch vielleicht nicht reines Oxydicolchicin sei, so doch wesentlich aus demselben bestehe. Um mich zu überzeugen, dass sich das gewonnene Oxydicolchicin nicht erst infolge der Verarbeitung des Blutes gebildet habe, setzte ich ebenfalls zu 800 ccm Blut 0,930 g reines Colchicin und behandelte es dann, ohne es vorher durchgeleitet zu haben, genau in gleicher Weise. Ich erhielt 0,499 g ganz weisses krystallisirtes Colchicin und 0,048 g einer zwar etwas bräunlich gefärbten, aber beim Stehenlassen sehr schön in Rosetten krystallisirenden Substanz, welche einem Frosch in den Lymphsack gebracht ohne jede Wirkung war.

Um auch dem Einwand zu entgehen, dass diese relativ kleinen Mengen Oxydicolchicin bereits dem angewandten Colchicin beigemengt gewesen seien, so schüttelte ich eine entsprechende Menge Colchicinlösung mit Chloroform direct aus und versuchte durch Ausfällen mit Petroläther Oxydicolchicin zu gewinnen. Es war nicht die geringste Menge desselben darin enthalten. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass ein Theil des Colchicins sich bei der Durchleitung durch das lebende Gewebe des Organs (Nieren) in Oxydicolchicin verwandelt. Findet nun diese Oxydation schon nach so kurzer Einwirkung des künstlich ernährten Gewebes statt, so muss angenommen werden, dass dieselbe im Organismus eines normalen Thieres in noch weit umfangreicherem Maasse vor sich geht.

In diesem Falle aber kann begreiflicherweise an solchen Thieren die reine Colchicinwirkung, wenn eine solche überhaupt existirt, nie zur Beobachtung gelangen, sondern wird stets mit der des Oxydicolchicins combinirt sein müssen. Auf Grund des Vergleiches der Vergiftungssymptome beider Substanzen an Warmblütern, welche nicht den geringsten Unterschied ergaben, könnte man nun zwar annehmen, dass die Wirkungen des Colchicins denen des Oxydicolchicins gleich oder doch der Art seien, dass sie von den durch das letztere hervorgerufenen Erscheinungen verdeckt würden. In beiden Fällen stände

dann aber zu erwarten, dass die Versuche am Frosch die entsprechenden Unterschiede deutlich hervortreten liessen. Nun haben wir aber gesehen, dass das ganz reine Colchicin am Frosch überhaupt so gut wie unwirksam ist. Somit erscheint mir die Annahme, dass das Colchicin als solches an Warmblütern ebenso unwirksam sein würde, wie an Fröschen, wenn es nicht in ihnen in Oxydicolchicin verwandelt würde, eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich zu haben. Dann aber müssten alle an diesen Thieren nach Colchicin beobachteten Erscheinungen auf eine Wirkung des im Körper erst gebildeten Oxydicolchicin bezogen werden.

IV. Wirkungen des Colchicins, resp. Oxydicolchicins auf die einzelnen Organsysteme.

Da, wie schon früher wiederholt gesagt, die Beschaffung reinen Oxydicolchicins grosse Schwierigkeiten machte, und infolge dessen immer nur sehr geringe Mengen desselben zur Verfügung standen, so wurden die im Folgenden wiedergegebenen Untersuchungen vornehmlich mit reinem Colchicin angestellt, und es war nur hin und wieder möglich, einen Versuch unter Anwendung von Oxydicolchicin zu wiederholen, um zu sehen, ob ein Unterschied in der Wirkung beider Substanzen nachzuweisen sei —, was indessen in keinem Falle gelang.

a) Wirkung auf den Blutkreislauf.

Caspar[1]) und Hafner[2]) beschreiben eine eigenthümlich kirschrothe Farbe des Blutes, welche bei der Section einiger an Colchicin gestorbener Personen auffiel.

Ich konnte bei meinen Versuchen an Thieren nichts von einer solchen Färbung des Blutes, weder nach Colchicin noch nach Oxydicolchicin, wahrnehmen, und auch nach Zusatz von Colchicin bis 1 Proc. und Oxydicolchicin bis $^1/_2$ Proc. zu frischem Blute konnte an demselben eine mikroskopisch oder spectroskopisch nachweisbare Veränderung nicht gefunden werden.

Houdé und Laborde sahen an einem Hunde bei directer Injection in die Vene nach der innerhalb 20 Minuten beigebrachten, colossalen Gabe von 0,25 g ihres Colchicins zwar den Blutdruck um 30 mm ansteigen, nach den in ihren Ergebnissen übereinstimmenden Untersuchungen von Rossbach und Paschkis[3]) aber, von denen

---

1) Handb. d. gerichtl. Med. II. Bd. S. 424.
2) Württemberg. med. Correspondenzbl. Nr. 45. 1855
3) Pharmakolog. Unters. II. Bd. S. 1. 1876.

der Erstere das amorphe Merck'sche Präparat, Letzterer sowohl selbst dargestelltes [1]), als auch von Zeisel ihm zur Verfügung gestelltes, synthetisches und genuines krystallisirendes Colchicin [2]) benutzte, übt keines dieser Präparate in tödtlichen Gaben von mittlerer Grösse auf die Circulationsorgane eine wesentliche Wirkung aus, und ich selbst kann diese letzteren Angaben vollkommen bestätigen. Die mit dem Williams'schen Apparat am Froschherz nach der Dreser'schen Methode [3]) angestellten Versuche zeigten, im Gegensatz zu der von Schaitanoff gemachten Beobachtung, dass die Herzen sogar, in 4 proc. Colchicin- oder 1/2 proc. Oxydicolchicinlösung eingetaucht, weder ihre Schlagzahl noch auch ihr Pulsvolumen und ihre absolute Kraft änderten. In einem Versuche mit Colchicin z. B. führte das Herz in normalem Zustand 42 Contractionen pro Minute aus. Nach der Vergiftung schwankte die Zahl derselben zwischen 44 und 38, und sowohl vor als während der Einwirkung des Giftes warf dasselbe mit 5 Contractionen die gleiche, eine Steigröhre 20 cm weit füllende Blutmenge aus und war im Stande eine Blutsäule auf die Höhe von 70 cm emporzuheben. Ferner ergab ein Versuch am Kaninchen, dass der normale Druck von 120 mm Quecksilber nach Einführen von 40 mg Colchicin in die Vene sich während 4 Stunden mit unwesentlichen Schwankungen constant erhielt und auch die Zahl der Pulse, trotz der sehr langen Dauer des Versuches, in dieser Zeit nur von 185 auf 160 herabging. Erst in der fünften Stunde, als das Thier moribund wurde, fielen die Werthe für beide Functionen schnell ab.

Um das lange Liegen der gefesselten Thiere zu vermeiden, wurden 2 andere Versuche so angestellt, dass die Kaninchen erst zur Zeit des Beginns der Giftwirkung und im Zustande der vorgerückten Vergiftung für längere oder kürzere Zeit aufgebunden und der Blutdruck in der Carotis am Kymographion gemessen wurde. Es ergab sich dabei im einen Falle, auf den wir bei Besprechung der Athmung noch einmal zurückkommen werden, dass das Thier, das um 10 h. 135 mg Colchicin in die Vene injicirt erhalten hatte, als es um 5 h. 45 m., wo sich die ersten Lähmungserscheinungen einstellten, aufgebunden wurde, einen Blutdruck in der Carotis von 99 mm hatte. Nach 15 Minuten langem Liegen, wurde es um 6 h. losgebunden. Die Lähmung der Hinterbeine trat deutlich hervor, bald wurden auch die Vorderbeine von derselben ergriffen, um 6 h. 30 m. traten einige krampfhafte Zuckungen auf und um 6 h. 40 m. stand die Athmung.

1) Wiener med. Jahrb. 1883. S. 277.

2) Ebenda. 1889. S. 571.

3) Dreser, Dieses Archiv. XXIV. Bd. S. 221.

Der Blutdruck war also noch 1 Stunde vor dem Tode ein durchaus normaler gewesen. Auch die Pulszahl, welche 180 pro Minute während der Blutdruckbestimmung betrug, ist als eine normale anzusehen. Von dem am gleichen Tag angestellten 2. Versuch, der ein ähnliches Resultat lieferte, möge hier ein kurzes Protokoll folgen.

Kaninchen.

Zeit	Athmung pro Min.	Blutdruck	Puls	Bemerkungen
9 h 20 m	106	—	—	
9 h 30 m	105	—	—	
9 h 40 m	—	—	—	135 mg Colchicin in die Vena jug. injicirt.
10 h 30 m	91	72	250	Aufgebunden.
11 h 50 m	84	72	248	
12 h — m	—	—	—	Losgebunden.
2 h 30 m	—	—	—	Aufgebunden.
2 h 50 m	—	75	190	
3 h 15 m	—	98	203	
3 h 45 m	—	von 70 auf 120	96	Künstliche Dyspnoe.
3 h 50 m	105	96	176	
3 h 52 m	—	142	150	Das Thier wird am Bein gedrückt, reagirt darauf.
4 h 5 m	—	80	150	
4 h 30 m	—	80	140	
4 h 50 m	—	75	153	
5 h — m	80	—	—	Losgebunden.
5 h 30 m	54	—	—	Ist sehr matt, kann nicht mehr laufen, liegt auf der Seite.
6 h 15 m	34	—	—	
7 h — m	20	—	—	
7 h 5 m	Athemstillstand		—	Tod.

Man sieht also, dass trotz der relativ langen Dauer, welche das Thier gefesselt liegt, noch 2 Stunden vor dem Tode die Circulation keine bedeutende Schädigung erlitten hat, und dass sowohl der Vagus, als das Gefässcentrum durchaus erregbar sind.

Der infolge von Colchicinvergiftung eintretende Tod kann also auf Grund der bisherigen maassgebenden Untersuchungen durch eine Wirkung des Giftes auf das Circulationssystem nicht erklärt werden und demnach ist auch die Annahme von Schroff[1]), Boeck[2]) und Kobert[3]), dass eine durch das Colchicin bewirkte Herzlähmung den letalen Ausgang herbeiführe, unhaltbar.

1) Oesterr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1856. Nr. 22. S. 426.
2) Ziemssen's Handb.: Intoxicat. 1880. S. 431.
3) Toxikologie.

b) Wirkung auf die quergestreifte Musculatur.

Houdé und Laborde[1]), welche die Wirkung des von ihnen dargestellten krystallisirten Colchicins am Froschmuskel prüften, fanden, dass Gaben von 5 mg in dieser Richtung ohne jeden Einfluss seien. Nach grösseren Mengen, von 20 g (es liegt hier offenbar ein Druckfehler vor und soll jedenfalls 20 mg heissen), erhielten sie den nach Veratrin auftretenden ähnlich sehende Curven, welche ein nach beiden Seiten hin steil abfallendes Plateau darstellten. Rossbach[2]) hingegen konnte mit Hülfe der gleichen Untersuchungsmethode keine Veränderungen constatiren. Es erschien mir deshalb nöthig, sowohl das reine Colchicin, als auch das Oxydicolchicin auf seine Muskelwirkung in gleicher Weise näher zu prüfen.

Nach Gaben von 40—50 mg reinsten Colchicins zeigten die von Fröschen im Verlauf mehrerer Stunden aufgenommenen Mulkelcurven nichts Abnormes. Als indessen Oxydicolchicin in Gaben von 10—15 mg angewandt wurde, erhielt ich, wie die nachfolgenden Myogramme beweisen, Curven, welche mit den nach Veratrin auftretenden in der That eine ganz auffallende Aehnlichkeit zeigten. Man sieht an ihnen (Fig. 1) das dem Contracturzustande entsprechende allmähliche Absinken der Curve, sowie eine im aufsteigenden Theil befindliche, der



Fig. 1.

Rana escul. erhielt 3 h. 15 mg Oxydicolchicin. Curve bei directer Reizung des curarisirten Muskels um 5 h. aufgenommen. Rollenabstand 120.

Veratrinwirkung fast analoge Zacke. Ausserdem aber findet man nicht selten vor diesem Haupttheile der Curve noch eine nahezu unabhängig von ihr dastehende, steil ansteigende und abfallende Zuckungslinie, wie die Abbildung sie wiedergiebt. In den Fällen, wo dieselbe durch den Schreibhebel fixirt wurde, war man auch stets im Stande, bei der Reizung des Muskels diese Vorzuckung, wie man sie nennen könnte, mit dem Auge an demselben wahrzunehmen. Da dieselben Curven erhalten werden konnten, gleichgültig ob das Rückenmark,

1) l. c. p. 85.
2) l. c. S. 515.

der Nerv oder der curarisirte Muskel selbst durch den Strom gereizt wurde, so kann kein Zweifel darüber bestehen, dass sie das Ergebniss einer functionellen, durch das Oxydicolchicin bedingten Veränderung der Muskelsubstanz sind. Die eigenthümliche Form der Curve aber dürfte wohl auf ähnliche Weise zu erklären sein, wie dies Overend[1]) bei der Veratrin-„Nase" gethan hat, nämlich durch eine zeitlich und der Dauer nach verschieden verlaufende Contraction zweier verschiedenartiger Muskelfasern.

Aber nicht nur auf die Art der Einzelcontraction des Muskels wirkt das Oxydicolchicin ein, sondern es erhöht auch die Ermüdbarkeit desselben in ganz auffallender Weise. Wie Fig. 2 zeigt, sinkt die Höhe der Zuckungen, wenn mehrere Reize hintereinander in Zwischenzeiten von 1 Secunde applicirt werden, bereits nach der 5. Contraction auf die Hälfte der ersten Zuckungshöhe herab, um sich dann auf dieser Höhe constant zu erhalten. Ist dem Muskel dann aber eine Ruhepause von nur 1 Minute gegönnt worden, so ist er wieder im Stande, eine Zuckung von normaler Höhe auszuführen.



Fig. 2.

Rana escul. erhielt 3 h. 30 m. 12 mg Oxydicolchicin. Curve aufgenommen 4 h. 35 m. Belastung des Muskels 38 g. Rollenabstand 120. In jeder Secunde 1 Reizung, dann nach 15—20 Reizen 1 Minute Pause.

Diese Ergebnisse am Froschmuskel veranlassten mich, die Versuche am Kaninchen zu wiederholen. Zu der Zeit, wo an den vergifteten Thieren bereits die ersten Durchfälle aufgetreten waren,

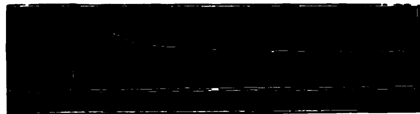


Fig. 3.

Kaninchen erhielt 1 h. 30 mg Oxydicolchicin. Curve aufgenommen bei einer Belastung von 35 g um 4 h. 5 m. Rollenabstand 130.



Fig. 4.

Kaninchen erhielt 3 h. 32 m. 50 mg Colchicin. puriss. Curve aufgenommen 6 h. 5 m. Belastung 38 g. Rollenabstand 125.

brachte ich nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus die sich in der Achillessehne vereinigenden Muskeln unter Erhaltung ihrer Blutcirculation mit dem Schreibhebel des Myographions in Verbindung. Die darauf bei directer Reizung des Muskels gewonnenen Curven zeigten, wie aus Fig. 3 u. 4 ersichtlich, sowohl nach Oxydi-

1) Dieses Archiv. XXVI. Bd. S. 21.

colchicin, als nach Colchicin den für das Veratrin charakteristischen Verkürzungsrückstand, und auch eine relativ schnell eintretende Ermüdbarkeit konnte, wie Fig. 5 u. 6 zeigen, an ihnen constatirt werden.

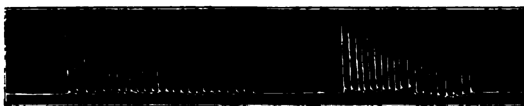


Fig. 5.
Kaninchen erhielt 1 h. 30 mg Oxydicolchicin. Curve aufgenommen 5 h. 10 m. Belastung 38 g. Rollenabstand 145.

Dass diese Veränderungen der Muskelfunction auf den Gesammtverlauf der Vergiftung infolge ihres Einflusses auf die Athembewegung



Fig. 6.
Kaninchen erhielt 2 h. 30 m. 50 mg Colchicin. puriss. Curve aufgenommen 6 h. 20 m. Belastung 38. Rollenabstand 140.

von Bedeutung sein können, musste erwartet werden. Die in Bezug auf letztere angestellten und später zu beschreibenden Versuche scheinen indessen dieser Annahme zu widersprechen, da aus der über die Norm gesteigerten Grösse des mit einem Athemzug ausgeathmeten Luftvolumens hervorgeht, dass die Athemmusculatur sich bis zum letzten Athemzug noch mit voller Kraft zu contrahiren vermochte. Vielleicht ist dies aber nur deshalb möglich, weil die zwischen den einzelnen Athembewegungen auftretenden Pausen an Dauer immer mehr und mehr zunehmen, so dass sich die Musculatur, wie wir es auch an den Versuchen am Myographion sahen, in diesen Ruhezeiten wieder zu erholen vermag.

Wenn nun auch auf Grund der Versuche nicht festzustellen ist, ob und wie weit die Wirkung des Giftes auf die Musculatur zu dem schliesslich eintretenden tödtlichen Ausgang mit beiträgt, so scheint mir dieselbe doch bei der Erklärung der allgemeinen grossen Schwäche, welche die Thiere im Verlauf der Vergiftung befällt, nicht ganz ausser Acht gelassen werden zu dürfen.

c) Die Wirkungen auf den Darmkanal.

Wir haben gesehen, dass unter allen Erscheinungen der Colchicumvergiftung das Erbrechen und die Durchfälle die auffälligsten sind. Es muss deshalb Wunder nehmen, dass gerade diese hinsichtlich ihrer Genese bisher eine eingehendere Untersuchung nicht häufiger erfahren haben.

Die Einzigen, welche mehr gethan haben, als die Zahl der per os und per anum aufgetretenen Entleerungen festzustellen oder über die Ursachen der Darmerscheinungen Meditationen anzustellen, sind Rossbach[1]) und Paschkis[2]). Ersterer versuchte durch das Experiment zu ermitteln, ob die Gastroenteritis durch eine Wirkung des Giftes auf die Gefässnerven oder die Gefässwandung selbst zu erklären sei; er fand aber, dass weder der Splanchnicus noch der Darmvagus eine Veränderung in ihrer Function durch das Colchicin erleiden, und dass auch eine die Gefässmuskeln direct lähmende Wirkung dem Gifte nicht zukomme. Nach den Resultaten seiner Untersuchungen scheint also der Durchfall von einer Gefässhyperämie nicht abhängig zu sein.

Zwar hat Rossbach sich bei seinen Versuchen auch gelegentlich an der eröffneten Bauchhöhle über die in derselben ablaufenden Vorgänge orientirt; die Wirkungen des Colchicins auf den Darm nach dessen Freilegung eingehender zu untersuchen hat jedoch nur Paschkis unternommen. Er konnte indessen wunderbarerweise bei seinen Versuchen, die freilich ausgeführt wurden, ohne dabei den Darm vor dem schädigenden Einfluss[3]) der Luft zu schützen, nur schwache und selten auftretende Bewegungen wahrnehmen. Durch künstlich erzeugte Dyspnoe und Nicotininjection wurde eine erhebliche Verstärkung der Peristaltik nicht erzielt, und auch nach dem Eintritt des Todes blieb dieselbe aus. Ebenso war Vagusreizung nach vorangegangener Rückenmarksdurchschneidung ohne Wirkung an vergifteten Thieren, während bei unvergifteten sich unter gleichen Bedingungen sehr energische Bewegungen einzustellen pflegten.

Auf Grund aller dieser Ergebnisse kommt deshalb Paschkis zu dem Schluss, dass das Colchicin eine den Darm lähmende Wirkung besitzen müsse. Wie man aber bei dieser Annahme das Zustandekommen der oft massenhaften, gewaltsamen Entleerungen erklären soll, giebt er nicht an.

Es erschien deshalb angezeigt, unter Anwendung einer einwandsfreieren Methode abermals festzustellen, ob die heftigen, namentlich am Menschen oft tagelang anhaltenden Durchfälle und das Erbrechen wirklich von einer directen Verstärkung der Magen- und Darmbewegung abhängen, und in welcher Weise diese Wirkung zu Stande kommt.

Sanders und Braam-Houckgeest[4]) waren die Ersten, welche

1) l. c. S. 19.
2) l. c. S. 278 ff.
3) Nothnagel, Beitr. z. Phys. u. Pathol. des Darmes. Berlin 1884. S. 15.
4) Pflüger's Arch. VI. Bd. S. 266. 1872.

den freigelegten Darm, um ihn während der Beobachtung vor dem Einfluss der Luft zu schützen, in einer erwärmten ClNa-Lösung von 0,6 Proc. untersuchten.

Sie und andere Experimentatoren benutzten dazu eine Blechwanne, in welcher das Thier horizontal gelagert war. Dieses Verfahren bietet aber mancherlei Unbequemlichkeiten. Ich erinnere nur an die Schwierigkeit den stets an die Oberfläche des Wassers steigenden Darm vor der Berührung mit der Luft zu schützen, ohne ihn dabei der Beobachtung unzugänglich zu machen, sowie an die Unannehmlichkeit, dass man ganze Theile, namentlich des Dick- und Mastdarms oft kaum zu Gesicht bekommt und die Zusammengehörigkeit der einzelnen Darmschlingen meist nur schwer festzustellen vermag.


Fig. 7.

Ich liess mir deshalb zu meinen Beobachtungen einen in nebenstehender Zeichnung wiedergegebenen, auf vier Füssen stehenden Blechkasten von 80 cm Höhe und 40 cm Breite und Tiefe anfertigen, der an drei der Längsseiten in möglichst grosser Ausdehnung mit Spiegelscheiben versehen war. Derselbe wurde mit Kochsalzlösung von 0,6 Proc. gefüllt und diese durch eine untergestellte Gasflamme auf 38° C. constant erhalten.

Bei den Versuchen wurden die auf einem Czermak'schen Halter befestigten, tracheotomirten und mit einer Venencanüle versehenen Thiere in Aethernarkose versetzt, da dieselbe nach den Angaben von

Nothnagel[1]), deren Richtigkeit ich bestätigen konnte, auf die Darmbewegungen ohne Einfluss ist. Nachdem sodann die Bauchdecken bis auf das Peritoneum gespalten und die dabei entstandenen Blutungen gestillt waren, brachte ich die Thiere, mit der Bauchseite gegen die vordere Glasscheibe gewandt, in den Kasten. Jetzt wurde unter Wasser das Peritoneum geöffnet. Durch einen leichten Druck auf die Weichen traten die Därme aus der Bauchhöhle heraus und waren, nachdem das Netz von ihnen vorsichtig abgehoben und auf die Seite geschoben war, vom Duodenum bis zum Rectum von allen Seiten bequem sichtbar. Auch konnte man sich leicht orientiren, in welcher Reihenfolge sich die einzelnen Schlingen aneinander schlossen, wenn man dieselben mit einem Glashaken hin- und herschob, was vorsichtig ausgeführt den Darm in keiner Weise alterirt.

Da die Därme durch den eigenen Auftrieb, besonders wenn sie Gase enthalten, leicht an die Oberfläche der Kochsalzlösung gehoben und hierdurch geschädigt werden, so hielt ich sie in der Weise beständig unter dem Niveau der Flüssigkeit, dass ich über ihnen eine in der Mitte durchbohrte und an einem Stiele befestigte concave Glasscheibe anbrachte. Dann wurde durch einen am Boden des Kastens befindlichen Tubus so viel Kochsalzlösung ablaufen gelassen, bis sich das Niveau um einige Centimetern höher befand, als man den oberen Theil der Zwerchfellhöhle annehmen konnte.

Unter diesen Versuchsbedingungen zeigte der normale, leere Darm stundenlang keine oder nur ganz schwache, vorübergehende Bewegungen, und ein kräftiges Pulsiren der Mesenterialarterien bewies, dass die Circulation in keiner Weise gestört war.

Die ganze Versuchsanordnung gewährt ausserdem noch den Vortheil, dass sie gestattet, die Vorgänge am Darm einem grösseren Auditorium, sei es direct oder durch Projection, sichtbar zu machen, und sogar dieselben bei elektrischer Beleuchtung durch die Momentphotographie zu fixiren, wie die beigegebene Tafel zeigt.

Meine Untersuchungen stellte ich hauptsächlich an Katzen an, da Durchfälle und Erbrechen bei der Colchicinvergiftung an diesen am heftigsten aufzutreten pflegen. Doch fand ich später, dass auch der Kaninchendarm die Peristaltik nicht weniger ausgesprochen zeigt. Der Verlauf der Erscheinungen war nach Colchicin und Oxydicolchicin in den angestellten Versuchen im Wesentlichen der gleiche; doch traten die ersten peristaltischen Bewegungen nach letzterem in der Regel erheblich früher ($^1/_2$—1 Stunde) auf, als nach ersterem.

Da die Wirkungen, auch wenn das Gift direct in das Blut ge-

1) l. c. S. 12.

bracht wird, sich immer erst nach längerer Zeit entwickeln, so wurden einige Versuche so angestellt, dass die mittelst intravenöser Injection von 20—60 mg vergifteten Thiere erst zu der Zeit, wo die ersten Erscheinungen von Seiten des Darms aufzutreten pflegen, in den Kasten gebracht wurden; bei anderen verfuhr ich so, dass das Gift erst dem bereits im Bade befindlichen Thiere injicirt wurde, nachdem zuvor der normale Darm einige Zeit beobachtet worden war. Im letzteren Falle war von einer Peristaltik in den ersten 1½ bis 2 Stunden nach der Vergiftung nichts wahrzunehmen. Der platt zusammengelegte Dünndarm flottirte an seinen Mesenterialfalten in Knickungen schlaff umher; höchstens zeigte er einmal einige schwache Pendelbewegungen oder einige ganz oberflächliche Contractionswellen, die aber bald verschwindend wieder völliger Ruhe Platz machten. Sowohl auf Berühren mit dem Kochsalz-, als auch mit dem Chlorkaliumkrystall traten die für den normalen Darm von Nothnagel als charakteristisch gefundenen Contractionen auf.

Nothnagel[1]) und mit ihm die meisten Autoren, welche sich mit der Darmperistaltik beschäftigten, sind der Ansicht, dass antiperistaltische Bewegungen normalerweise am Darm nicht vorkommen. Ich habe nun aber bei meinen Versuchen, vornehmlich an Katzen zur Zeit, wo die Thiere noch unvergiftet waren, am Dickdarm und bisweilen auch am letzten Ende des Ileum, wenn sich in diesen Theilen Kothmassen oder Luft befanden, antiperistaltische Contractionswellen auftreten sehen, und zwar mit einer Regelmässigkeit, die den Eindruck, dass es sich dabei um einen durchaus normalen physiologischen Vorgang handele, erzeugen musste. Es gestaltete sich in diesen Fällen das Bild folgendermaassen: Von dem unteren Ende der im Dickdarm befindlichen Kothsäule, wo die Musculatur sich zu einem mehr oder weniger breiten Abschnürungsringe contrahirt hatte, liefen in Zwischenzeiten von 1—5 Minuten, den weichen Inhalt comprimirende Wellen von wechselnder Breite und Tiefe gegen die Valvula (vgl. Taf. II, Fig. 2 u. 3) und, wenn das untere Ende des Ileum zufällig gefüllt war, gelegentlich auch an diesem noch ein Stück aufwärts. In grösseren Zeiträumen rückte die Kothmasse beim Erschlaffen der an ihrem unteren Ende gelegenen Abschnürung etwas abwärts, um aber sogleich wieder infolge der von Neuem auftretenden Antiperistaltik aufgehalten oder selbst wieder zurückgetrieben zu werden. Hatte ein Kothballen die nöthige Consistenz erlangt, so wurde er abgeschnürt und durch eine abwärtslaufende starke Contraction dem Mastdarme zugeschoben. Das von ihm durchlaufene Darmstück von 10—15 cm Länge ver-

1) l. c. S. 517.

harrte darauf offenbar, um einen Rücktritt der geförderten Massen zu verhindern, einige Zeit in fest contrahirtem Zustande, um dann wieder bis auf den, die von Neuem andrängenden Massen zurückhaltenden Ring zu erschlaffen. Wurden vom Dünndarm während der Colchicinvergiftung, wie dies ja auch sonst bei Durchfällen geschieht, Massen von mehr flüssiger Consistenz und mit grosser Gewalt abwärts getrieben, so sah man, wie der Dickdarm gegen das Andrängen derselben zunächst mit vermehrter Antiperistaltik arbeitete, bis seine Musculatur endlich ermüdet für einige Augenblicke erschlaffte, so dass der Inhalt, ohne Widerstand zu finden, weit nach abwärts vordringend, den betreffenden Darmabschnitt erfüllte. Hatte sich dann nach Verlauf von einigen Minuten die Musculatur wieder erholt, so trieb sie durch eine energische Zusammenziehung die Massen sowohl nach oben als unten aus, und die Antiperistaltik begann in der beschriebenen Weise von Neuem.

Da diese Beobachtungen von allgemeinerem Interesse sein dürften, so glaubte ich dieselben hier mittheilen zu sollen und kehre nach dieser kurzen Abschweifung zur Colchicinwirkung zurück.

Wie schon gesagt, konnte unmittelbar nach der Injection des Giftes an den freigelegten Organen nichts Auffallendes wahrgenommen werden. Zwar wurden gelegentlich an dem zufällig für einen Augenblick sichtbaren Magen bereits nach einer Stunde mehrere energische Contractionswellen gesehen; diese Beobachtungen schienen indessen wenig Werth zu haben, da infolge der versteckten Lage dieses Organs nicht festgestellt werden konnte, ob solche Bewegungen nicht auch am normalen Thiere vorkommen, und wenn dies nicht der Fall war, ob ihr relativ frühzeitiges Auftreten nach der Vergiftung eine regelmässige Erscheinung sei.

Am Darme zeigten sich die ersten Veränderungen in der Regel nach 2—3 Stunden, und zwar wurde von denselben fast ausnahmslos zuerst das Duodenum ergriffen. Dieselben gingen dann von hier aus fortschreitend zunächst auf das Jejunum und dann auf das Ileum über. Man sah, wie sich dabei die bis dahin schlaffe, aber ebene Oberfläche des betreffenden Abschnittes anfänglich, wahrscheinlich infolge einer Contraction der Längsmuskeln, mit kleinen zur Axe querstehenden Fältchen bedeckte; dann aber nach einiger Zeit verschwanden dieselben, indem sie einem, vermuthlich infolge der sich hinzugesellenden Contraction der Ringmusculatur, auftretenden glatten und runden Aussehen des Darms Platz machten. Hatten schon mit dem Auftreten der ersten Erscheinung (Riefelung) die ergriffenen Darmschlingen ihre Knickungen und faltigen Lagerungen in mehr

abgerundete verändert, so sah man dieselben beim Auftreten der letztgenannten sich zu kreisförmiger und spiraliger Anordnung aufrollen. Ueber die in diesen Zustand versetzten Darmstücke begannen darauf wiederum vom Duodenum zuerst ausgehende Contractionswellen nach abwärts zu laufen. Dieselben nahmen attackenweise an Zahl und Intensität zu und erreichten bisweilen eine solche Heftigkeit, dass stellenweise der Darm in einer Länge von mehreren Centimetern wie zur Schnur contrahirt erschien.

Nachdem diese Erscheinungen sich in ihrer Heftigkeit während einiger Zeit verstärkt hatten, trat plötzlich eine länger andauernde Ruhepause ein, während welcher der Darm häufig sein ursprünglich glattes und schlaffes Ansehen wieder annahm. Am Dickdarm freilich sah man auch zu dieser Zeit meist die oben beschriebenen Bewegungen ungeschwächt fortbestehen. Da bei jedem Anfall die Erscheinungen wieder vom Duodenum beginnend nach abwärts fortschritten und dieses Fortschreiten immer längere Zeit erforderte, so wurde der letzte Theil des Ileums in der Regel jedesmal nur auf kurze Zeit in Mitleidenschaft gezogen, und dürfte darin vielleicht der Grund zu suchen sein, dass bei der Section dieser Theil gewöhnlich die geringsten Veränderungen zeigte. Die beiden folgenden Versuchsprotokolle, welche einer grösseren Zahl entnommen sind, werden das Gesagte im Einzelnen am besten veranschaulichen.

6. October 1888. Kaninchen, 1490 g, erhält 1 h. Mittags 40 mg krystallisirtes weisses Colchicin subcutan. 3 h. 30 m. ist noch keine Entleerung aufgetreten. Das Thier wird in das Salzbad von 38,3° gebracht. Die Därme sind nach Eröffnung der Bauchhöhle platt, hängen mit Knickungen schlaff am Mesenterium ohne jede Peristaltik, die Mesenterialgefässe, besonders die Venen, sind ziemlich stark gefüllt. Am Duodenum, das stärker als der übrige Darm injicirt ist, sieht man abwärtslaufende peristaltische Wellen. Im Dickdarm sind einige wohlabgegrenzte Kothballen, im Uebrigen ist er fest contrahirt. 4 h. 20 m. Die Peristaltik greift vom Duodenum auf den oberen Theil des allmählich in geriefelten Zustand übergegangenen Dünndarm über und schreitet immer weiter nach abwärts vor. Gleichzeitig röthen sich diese Theile etwas stärker. Am Dickdarm sind deutlich abwärtslaufende Wellen, die feste Kothballen vor sich herschieben, zu sehen. 4 h. 50 m. wird fester Koth entleert. Der Dünndarm, der in seiner grössten Ausdehnung rund geworden ist, wird von heftigen peristaltischen Contractionsringen überlaufen und nimmt stellenweise das Aussehen einer weissen Schnur an. 5 h. 15 m. Die Peristaltik lässt nach, der Dünndarm geht wieder aus dem gerundeten in den geriefelten Zustand über. 5 h. 35 m. Die Peristaltik beginnt wieder, bald schwächer, bald stärker werdend (Temperatur des Kochsalzbades 38,3°). Die Mesenterialarterien pulsiren mit schön hellrothem Blut. 6 h. Gewaltige peristaltische Attacke. Eine 10—15 cm lange Contractur läuft über den

Dünndarm, dann wildes Gewoge der Därme. Es folgt eine Ruhepause bis 6 h. 30 m., eine neue Attacke beginnt, wie die vorige, an mehreren Stellen förmliche Intussusceptionen von ca. 1/2 cm Länge, gegen 10 Minuten lang bestehend. 6 h. 45 m. neue Attacke. Das Thier giebt Schmerzenslaute von sich. Es wird zuerst noch geballter, dann weicher formloser Koth entleert. Darauf tritt völlige Ruhe der Därme ein. Da bis 7 h. 30 m. noch keine Bewegung wieder aufgetreten ist, wird der Versuch abgebrochen. Beim Herausnehmen des Thieres aus dem Warmbade sieht man lebhaftes Durcheinanderkriechen der Därme auftreten.

7. Januar 1889. Eine Katze, welche um 1 h. 250 g Fleisch zu fressen erhalten hatte, wird um 5 h. ätherisirt, tracheotomirt und mit Venencanüle versehen ins Kochsalzbad von 38° eingesetzt, dann die Bauchhöhle geöffnet. Der Dünndarm ist platt, hängt in Falten und Knickungen am Mesenterium; die Gefässe des Darms und Mesenteriums wohl injicirt; einige weisse glänzende Streifen am Dünndarm, die aber nicht fortschreiten. Keinerlei Peristaltik. Der Dickdarm am oberen Ende stark rund gefüllt, unten platt. Berührung mit dem Kochsalzkrystall erzeugt am Ileum unterhalb der getroffenen Stelle einen Ring, der etwa 2 cm nach aufwärts läuft. 5 h. 5 m. 20 mg Colchicin in die Vene injicirt. Es bleibt Alles unverändert. 6 h. 15 m. am Dickdarm antiperistaltische Wellen. Am Magen heftige abwärtslaufende Wellen. Am Pylorusende des Duodenums colossale peristaltische Einschnürungen. 6 h. 35 m. Der Dünndarm rieft sich fortschreitend von oben nach unten. 6 h. 40 m. Am Dickdarm starke Antiperistaltik über dem gefüllten Theil nach der Valvula laufend. Duodenum wie bisher. Der geriefelte Zustand des Dünndarms geht in den rund gespannten über. Häufig abwärts vordringende Contractionsringe laufen über diesen Theil. 6 h. 50 m. winden sich die Dünndärme plötzlich während einer peristaltischen Attacke spiralig auf. An den Stellen lebhafter Peristaltik scheint der Darm stärker injicirt. 7 h. Die Peristaltik ist so heftig, dass Stücke von 1—2 cm zur Schnur contrahirt erscheinen. Der letzte Theil des Ileum, ca. 15 cm lang, ist ganz fest contrahirt, blass und glatt. Am Dickdarm und unteren Theile des Ileum sieht man sehr kräftige antiperistaltische Bewegungen auftreten. 7 h. 5 m. Infolge unausgesetzter Peristaltik des Dünndarms giebt das letzte Ende desselben endlich seine Contractur auf, erweitert sich und lässt die von oben andringenden Kothmassen eintreten; er treibt dieselben jedoch sofort mittelst einiger starken Contractionen durch die Valvula in den Dickdarm, worauf er sich wieder fest schliesst und antiperistaltische Wellen nach oben treibt. 7 h. 10 m. Der Dünndarm erschlafft und wird ruhig. 7 h. 30 m. Am Dickdarm beginnt jetzt eine antagonistische Thätigkeit von peristaltischen und antiperistaltischen Bewegungen, indem von der Valvula ausgehende, abwärtslaufende Wellen gegen solche treffen, welche von der unteren Spitze der schon vorhandenen Kothsäule über dieselbe nach oben als antiperistaltische sich bewegen. Das Resultat ist, dass nach 10 Minuten der Inhalt des Dickdarms ca. 1 cm nach abwärts gedrängt worden ist. Es tritt nun bis 7 h. 55 m. eine Pause relativer Ruhe ein. Das Protokoll noch bis zu Ende in dieser Ausführlichkeit wiederzugeben, erlaubt der Raum nicht und ist auch un-

nöthig, da es genügen wird, zu sagen, dass der beschriebene Hergang sich in den nächsten 2 Stunden noch 2 mal, vom Duodenum beginnend, in ziemlich derselben Weise wiederholte, worauf der Versuch um 9 h. abgebrochen wurde.

Bei Thieren, deren Darmtractus wenig oder gar keinen Inhalt besass, traten die peristaltischen Erscheinungen zwar weniger heftig, aber doch in derselben Reihenfolge deutlich wahrnehmbar auf, und es ist fast unerklärlich, wie es möglich war, dass der Darm bei den Versuchen von Paschkis sich so bewegungs- und reactionslos zeigte. Da durch die bereits erwähnten Untersuchungen von Rossbach eine Wirkung des Colchicins auf Vagus und Splanchnicus, sowie auf die Gefässmuskeln ausgeschlossen erscheint, so konnten für die Erklärung der Peristaltik nur noch die in der Darmwand liegenden Nervenapparate und Muskeln in Frage kommen. Um zu entscheiden, auf welche von beiden das Gift seine Wirkung ausübt, wurde der folgende Versuch angestellt.

26. Januar 1889. Eine Katze erhielt 3 h. 30 m. 94 mg Colchicin in die Vene injicirt. 4 h. 25 m. treten die Zeichen der Nausea auf, das Thier ist etwas schläfrig. 4 h. 45 m. erster Durchfall; 5 h. 47 m. Erbrechen galligen schaumigen Schleims. Darauf wird das Thier ätherisirt und die Bauchhöhle im Kochsalzbad eröffnet. 6 h. 15 m. Der Darm sieht ganz glatt, glänzend aus, die Schlingen sind in runden Ringen angeordnet. Am Mastdarm starke antiperistaltische Wellen. 6 h. 25 m. beginnt eine sehr heftige peristaltische Attacke, während welcher sich der Darm spiralig aufrollt. Die Darm- und Mesenterialgefässe sind sehr blutreich. 6 h. 30 m. werden 0,6 mg Atropin injicirt, die Pupillen erweitern sich. Die Peristaltik hört auf, der Darm wird platt und nimmt ein gerieftes Aussehen an. 7 h. 10 m. Die Peristaltik beginnt wieder und erfasst allmählich den ganzen Dünndarm. Am Dickdarm sieht man ununterbrochene antiperistaltische Wellen. 7 h. 15 m. 2 mg Atropin. Die Peristaltik dauert noch einen Augenblick fort und steht dann völlig still. 7 h. 20 m. Muscarin ist nicht mehr im Stande, eine Peristaltik zu erzeugen. 7 h. 35 m. Das Thier durch Chloroforminjection in die Vene getödtet. An dem aus dem Wasserbad genommenen Darm treten noch einige, wenn auch schwächere peristaltische Bewegungen auf.

Als ich denselben Versuch an einem mit 45 mg Colchicin vergifteten Kaninchen anstellte, wurde nach der Injection von Atropin in mehreren Gaben von 0,2 mg nicht nur kein Stillstand der Bewegungen gesehen, sondern dieselben nahmen regelmässig nach jeder Injection an Heftigkeit zu, und ein weiterer an einem normalen Kaninchen angestellter Versuch ergab, dass an diesen Thieren in der That auf Atropininjection zunächst ziemlich heftige peristaltische Bewegungen auftreten, die wohl durch eine, die glatte Musculatur direct erregende Wirkung

dieses Giftes zu erklären sind. Diese Beobachtung wurde durch die von Hagen[1]) angestellten Versuche später bestätigt.

Aus dem obigen an der Katze angestellten Versuch geht aber zweifellos hervor, dass die bei der Colchicinvergiftung auftretende Peristaltik auf einer directen Erregung der Darmmusculatur nicht beruhen kann, da sie in diesem Falle auch nach Atropin noch hätte fortdauern müssen. Dieselbe muss demnach die Folge einer Wirkung des Colchicins auf die in der Darmwand gelegenen nervösen Gebilde sein. Würden diese direct in Erregung versetzt, wie es nach Muscarin geschieht, so müssten wie nach Vergiftung mit diesem letzteren die Erscheinungen über den ganzen Darm gleichzeitig und mit gleicher Heftigkeit auftreten. Dies ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall; vielmehr verlaufen die Bewegungen nach Colchicin in einer der normalen Function des Darms entsprechenden Reihenfolge und treten nur häufiger und mit grösserer Heftigkeit auf. Ich glaube deshalb annehmen zu müssen, dass das Colchicin im Gegensatz zum Muscarin auf die betreffenden Apparate nicht direct erregend wirkt, sondern dieselben vielmehr in einen Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt, so dass jeder die Schleimhaut des Darms berührende Inhalt, mag er nun bestehen aus Speiseresten, Schleim oder Luft, abnorm heftige peristaltische Bewegungen auslöst.

Ob dieser Reizzustand noch dadurch vermehrt wird, dass das Colchicin, während es von der Darmschleimhaut ausgeschieden wird, wie Houdé-Laborde[2]) und Speyer[3]) angeben, dieselbe durch seine früher erwähnte entzündungserregende Wirkung irritirt, muss ich unentschieden lassen. Dass die Darmerscheinungen an sich aber nicht als die den Tod bedingende Wirkung des Colchicins angesehen werden dürfen, geht schon daraus hervor, dass sowohl Thiere, als auch Menschen[4]) an der Vergiftung zu Grunde gehen können, ohne dass irgend ein Symptom der Gastroënteritis aufgetreten wäre.

d) Die Wirkung des Colchicins auf das Nervensystem und die Respirationscentren.

Wie bereits bei der Schilderung der allgemeinen Vergiftungserscheinungen erwähnt ist, stellt sich zunächst eine Lähmung der hinteren Extremitäten ein, während das Thier mit den vorderen noch recht kräftige Bewegungen auszuführen vermag. Dann werden auch diese gelähmt und der Tod erfolgt schliesslich durch allgemeine Läh-

1) Ueber die Wirkung d. Atropin auf d. Darmkanal. Inaug.-Diss. Strassburg 1890.
2) l. c. p. 112. 3) l. c. S. 46.
4) Vgl. Husemann's Handb. d. ges. Arzneimittellehre. 1883. I. Bd. S. 842ff.

mung infolge des Aufhörens der Respirationsbewegungen. Schon dieses Fortschreiten der Paralyse von den hinteren nach den vorderen Theilen des Körpers macht es von vornherein wahrscheinlich, dass es sich dabei nicht um eine Folge von Respirations- und Circulationsstörungen, sondern um eine directe Wirkung des Colchicins auf das Centralnervensystem handelt. Der sichere Beweis für diese Art des Zustandekommens der Lähmungen liegt aber darin, dass letztere bereits sehr ausgesprochen sind zu einer Zeit, in der durch Blutdruckversuche an der Circulation keinerlei nennenswerthe Veränderungen nachzuweisen sind, wie die S. 139 angeführten Versuche beweisen.



Fig. 8.

Was nun das Verhalten der Respiration bei der Colchicinvergiftung anbelangt, so geben alle Beobachter an, dass die Athemfrequenz gegen das Ende der Vergiftung immer mehr sinkt. Rossbach, der die Respirationsbewegungen mittelst des Marey'schen Cardiographen aufzeichnen liess, fand ausserdem, dass gegen das Ende die Inspiration rascher verläuft, während die Exspiration seichter wird.

Solche Curven geben indessen nur ein unklares Bild von dem in der Lunge ablaufenden Luftwechsel, der doch für die Beurtheilung der Leistungsfähigkeit dieses Organs vor Allem von Bedeutung ist. Ich habe deshalb Versuche an vergifteten Kaninchen in der Art angestellt, dass ich nach dem bereits von Dreser[1]) benutzten Princip die mit dem einzelnen

1) Dieses Archiv. XXVI. Bd. S. 253.

Athemzug ausgeathmete Luftmenge bestimmte. Da die von Dreser getroffene Versuchsanordnung für meine Zwecke, wo es sich darum handelte, möglichst zahlreiche Messungen anzustellen, um durch Gewinnung von Mittelwerthen die etwaigen Fehler der Einzelbeobachtung auszuschliessen, einige Unbequemlichkeiten hatte, so änderte ich dieselbe in folgender, durch vorstehende Abbildung veranschaulichten Weise ab.

Ein graduirter, oben durch einen Hahn verschliessbarer Cylinder, über dessen unterer weiter Oeffnung in der Wand ein nach oben gebogenes Rohr angesetzt ist, wird in ein mit Wasser bis zum Ueberlaufen gefülltes Becherglas so weit eingetaucht, dass gerade die innere Oeffnung des seitlich abgehenden Rohrs durch den Wasserspiegel abgeschlossen ist. Darauf wird mit einer Wasserstrahlluftpumpe das Wasser durch Oeffnen des oberen Hahnes in den Cylinder gesaugt. Nach dem Schliessen des Hahns ist diese Wassersäule durch den Luftdruck äquilibrirt. Setzt man nun das tracheotomirte oder mit einer Schnauzenkappe versehene Kaninchen an das seitlich abgehende Rohr an und lässt dasselbe zugleich durch ein Müller'sches Wasserventil einathmen, so muss es in den Cylinder ausathmen, hat aber, wie bei der Inspiration, so auch bei der Exspiration nur den minimalen Widerstand von 2—3 mm Wasser zu überwinden. Für gewöhnlich lässt man das Thier durch eine unmittelbar hinter dem Ventil gelegene weite Oeffnung (a) in die freie Luft athmen; durch den jeweiligen Verschluss dieser Oeffnung ist man aber im Stande, die Luft einer beliebigen Zahl von Athemzügen im Cylinder aufzufangen und zu messen.

Die bei den Versuchen benutzten Trachealcanülen waren möglichst kurz und so gekrümmt, dass man sie mit einem kurzen Schlauch ohne Zerrung der Trachea an den Apparat ansetzen konnte. Da ein Thier, welches stundenlang auf dem Rücken gefesselt liegt, schon durch diese Lage in seiner Athmung behindert sein dürfte, so erschien es mir wünschenswerth, meine Beobachtungen bei einer möglichst normalen Stellung der Thiere vorzunehmen.

Die Kaninchen, deren beiderseitige Vagi vorher durchschnitten waren, wurden deshalb in einem Korbe durch umgebende Kissen lose fixirt und sassen mit einem Tuch bedeckt völlig ruhig. Auf diese Weise war es auch möglich, von Zeit zu Zeit ohne grosse Umstände das Thier sich wieder frei bewegen zu lassen und es dabei zu beobachten.

Es ergab nun ein mit einem normalen Thiere angestellter Versuch, dass dasselbe 3 Tage lang ohne wesentliche Schädigung seines Befindens unter diesen Bedingungen weiter zu leben vermag. Die

Athmung zeigte dabei allerdings, sowohl hinsichtlich der Frequenz als des ausgeathmeten Volumens, merkliche Schwankungen, indessen waren dieselben doch nicht so gross, dass eine etwas tiefer greifendere Störung in der Athmung nicht als solche hätte hervortreten müssen. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, wechselte innerhalb 24 Stunden die Frequenz zwischen 34 und 40 Athemzügen pro Minute und das pro Athemzug ausgeathmete Volumen zwischen 12 und 15,5 ccm, wie aus folgenden Zahlen zu ersehen ist.

Zeit	8 h — m	10 h — m	11 h — m	12 h — m	12 h 30 m	1 h — m	2 h 45 m	3 h 30 m	4 h 30 m	6 h — m	10 h — m	11 h 45 m	12 h 30 m	1 h — m
Frequenz pro Minute	40	35	34	38	35	36	36	38	34	38	37	33	35	34
Volumen pro Athemzug	12	13	14	14	15	15,5	14	12	14,5	12	14	14	12,5	15

Es wurde nun unter Benutzung dieses Verfahrens die Athmung bei einem durch subcutane Injection von 146 mg Colchicin vergifteten Thier untersucht.

Die folgende Tabelle giebt die dabei erhaltenen Werthe.

Kaninchen tracheotomirt und vagotomirt.

Zeit	1 Athemzug = ccm	1 Min. = Athemzüge	1 Min. = ccm
1 h 30 m	13	53,5	695
2 h — m	erhält 146 mg Colch. purissimum in die Vene.		
2 h 10 m	13,5	50,2	681
4 h — m	13,4	41	554
5 h — m	13,4	44	597
8 h 40 m	15,4	38	592
10 h 30 m	15,3	37,5	574
10 h 45 m	17,2	35,3	608
11 h — m	19,0	30	570
11 h 20 m	19,6	25,5	520
11 h 30 m	20,2	17,1	347
11 h 40 m	20,0	16,1	324
11 h 50 m	21,0	11,0	266
11 h 55 m	21,6	6,0	130
11 h 58 m	28,0	3,5	98
12 h — m	Tod		

Man sieht aus diesen Zahlen, dass bis zur 8. Stunde der Vergiftung nur ein geringes Absinken der Athemfrequenz auftritt. Dann aber nimmt die Zahl der Athemzüge schnell ab, die Volumina dahingegen wachsen zunächst so sehr an, dass das pro Minute ausgeathmete Luftquantum für kurze Zeit zunimmt und also sogar das infolge der verminderten Zahl der Athemzüge zu erwartende Deficit übercom-

pensirt wird. Obgleich nun bei stets abnehmender Frequenz die Volumina fortgesetzt grösser werden, hört doch bald ihre compensatorische Wirkung auf, und so sehen wir nun bei schnell wachsender Grösse des einzelnen Athemzuges und ebenso heftigem Sinken der Athemfrequenz auch die Werthe für das in der Minute ausgeathmete Luftquantum zum Nullpunkt abfallen.

Dies Verhältniss erklärt sich aber am einfachsten durch die Annahme, dass durch das Colchicin das Athemcentrum allmählich immer unempfindlicher wird, so dass eine immer grössere Summirung der durch das venöse Blut bedingten Reize nöthig wird, um den Reflexapparat der Athmung in Bewegung zu setzen. Ist dies aber geschehen, so verläuft die Inspiration, da die Muskeln sich mit der nöthigen Kraft zu contrahiren vermögen, in kräftiger Weise. Würde es sich um einen mangelhaften Gaswechsel des Blutes infolge herabgesetzter Circulation bei erhaltener Erregbarkeit des Athemcentrums handeln, so wäre eine Vermehrung der Athemfrequenz zu erwarten. Da nun die Lähmung des Centralnervensystems gleichmässig fortschreitet, so wird auch das Krampfcentrum von derselben ergriffen, und darauf ist es wohl zurückzuführen, dass in der Regel durch die Venosität des Blutes Erstickungskrämpfe nicht mehr ausgelöst werden können.

Fassen wir nun kurz noch einmal die im Verlauf der Untersuchung gefundenen Resultate zusammen, so können wir sagen:

1. Das nach der Houdé'schen Darstellungsmethode gewonnene krystallisirende Colchicin ist identisch mit dem von Zeissel eingehend untersuchten.

2. Dasselbe verwandelt sich unter Einwirkung activen Sauerstoffs in ein als Oxydicolchicin bezeichnetes Oxydationsproduct.

3. Dieses Oxydicolchicin entsteht aus dem Colchicin auch unter dem Einfluss des lebenden Gewebes.

4. Das ganz reine Colchicin ist an Fröschen sehr wenig wirksam.

5. Das Oxydicolchicin erzeugt an Fröschen in Gaben von 10 mg dem Veratrin ähnliche Erscheinungen.

6. An Warmblütern wirken beide Substanzen qualitativ und quantitativ gleich. Es tritt eine Erregung der in der Darmwand gelegenen, die Peristaltik innervirenden nervösen Apparate auf, welche die Erscheinungen einer mehr oder weniger heftigen Gastroënteritis erzeugt; sodann stellen sich Sensibilitätsstörungen und Veränderungen in der Muskelfunction ein, und infolge einer aufsteigenden, die in Rückenmark und Medulla gelegenen motorischen Centren ergreifenden Lähmung tritt durch Vernichtung der Function des Athemcentrums der Tod ein.

Erklärung der Abbildungen.
(Tafel II.)

Die bei elektrischem Licht mittelst Momentphotographie aufgenommenen Bilder geben den Darm einer Katze wieder, welche um 12 h. etwas Fleisch zu fressen bekommen hatte, um 1 h. mit 120 mg Colchicin. purissim. subcutan vergiftet und um 3 h. in den Darmkasten gebracht war.

Es wurde aufgenommen Fig. 1 um 4 h. 20 m.; Fig. 2 um 4 h. 25 m.; Fig. 3 um 4 h. 29 m. Auf allen 3 Bildern sieht man oben eine Dickdarmschlinge, welche in Fig. 1 sich in Ruhe befindet, während Fig. 2 und 3 die über dieselbe von rechts nach links hinlaufenden antiperistaltischen Wellen zeigen.

An den auf der unteren Hälfte der Bilder befindlichen beiden Dünndarmschlingen erkennt man die immer heftiger werdenden peristaltischen Contractionen.

Auf Fig. 1 ist die untere Schlinge noch rund gespannt und mit Riefelung bedeckt, während die in der Mitte des Bildes gelegene schon zahlreiche Contractionsringe zeigt und eine vertical gestellt daneben sich befindende fest contrahirt ist.

Auf Fig. 2 sind auch auf der unteren Schlinge ausgedehntere Contractionen der Ringmuskeln warnehmbar.

Fig. 3 wurde in dem Augenblick aufgenommen, in welchem fast die gesammte Ringmusculatur des Dünndarms sich gleichzeitig fest contrahirte und den Darm dabei plötzlich in eine heftige Ringelbewegung versetzte, so dass trotz der Momentaufnahme das Bild nicht ganz scharf wurde.

VII.

Ueber den Milchsäuregehalt des menschlichen Harns.

Von

R. Moscatelli
in Rom.

Im XXVI. Bande dieses Archivs S. 147 theilt Dr. E. Heuss mit, dass er im Laboratorium von Nencki Versuche gemacht hat, um die Frage zu entscheiden, ob Fleischmilchsäure auch bei ruhenden Muskeln im Harn vorkommt, aber nach Behandlung des Harnauszuges mit Zinkoxyd hat er nadelförmige Krystalle erhalten, welche in absolutem Alkohol sich fast vollständig lösten, während Fleischmilchsäurezink beinahe unlöslich ist. Diese Krystalle verloren im Luftbade bei 110° 16,7 Proc. an Gewicht, und das nach dem Glühen erhaltene Zinkoxyd entsprach 15,86 Proc. Zink, somit war es nichts Anderes als Hippursäurezink.

Nach Heuss geben auch meine Untersuchungen über das Vorkommen von Fleischmilchsäure im Harn von Soldaten nach anstrengenden Märschen[1]) nicht den stricten Beweis, dass es sich um Fleischmilchsäure gehandelt habe, da die von mir aus 0,416 g milchsaurem Zink erhaltenen 0,13 g Zinkoxyd nicht mit der Formel $(C_3H_5O_3)_2Zn$ übereinstimmen, obwohl die beschriebene Form der Krystalle, der gefundene Krystallwassergehalt und ihre Unlöslichkeit in absolutem Alkohol für fleischmilchsaures Zink sprechen.

Die Krystalle waren natürlich nur lufttrocken, dann stimmt die von mir erhaltene Menge (20,865 Proc.) Zink am ehesten für Fleischmilchsäure, da das Hippursäurezink nur 15 und das wasserhaltige Salz der Fleischmilchsäure 20,3 Proc. Zink verlangt.

In der That ist die Milchsäure bekanntlich ein Stoffwechselproduct der thätigen Muskeln und die Versuchsresultate Spiro's[2]) machen es auch wahrscheinlich, dass die Zersetzung der hierbei ins

---

1) Bulletino della R. Accademia Medica di Roma. 1886—1887. Fascicolo VIII.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. I. Bd. S. 111.

Blut gelangenden Milchsäure nicht so rasch vor sich geht, dass nicht ein Theil unzersetzt im Harn zur Abscheidung gelangen könnte. Meinerseits kann ich nur sagen, dass es mir wiederholt gelungen ist, aus normalem menschlichen Harn nach beträchtlichen Muskelanstrengungen Fleischmilchsäure mit Sicherheit nachzuweisen.

Der neunte Congress für innere Medicin

findet

vom 15.—18. April 1890 zu Wien

statt, nachdem der Antrag des Herrn Nothnagel (Wien), den neunten Congress ausnahmsweise in Wien abzuhalten, von dem Geschäftscomité, dem Ausschusse und den Mitgliedern des Congresses in namentlicher, schriftlicher Abstimmung mit überwiegender Majorität angenommen worden ist. Das Präsidium übernimmt Herr Nothnagel (Wien). — Folgende Themata sollen zur Verhandlung kommen: Dienstag, den 15. April: *Die Behandlung der Empyeme.* Referenten: Herr Immermann (Basel) und Herr Schede (Hamburg). — Mittwoch, den 16. April, Nachmittags: *Discussion über die Influenza,* eingeleitet durch Herrn Bäumler (Freiburg). — Donnerstag, den 17. April: *Die Behandlung der chronischen Nephritis.* Referenten: Herr v. Ziemssen (München) und Herr Senator (Berlin). — Folgende Vorträge sind bereits angemeldet: Herr P. G. Unna (Hamburg): *Zur Hautphysiologie.* — Herr Mosler (Greifswald): *Ueber Pemphigus.* — Herr Edgar Gans (Karlsbad): *Ueber das Verhalten der Magenfunction bei Diabetes mellitus.* — Herr Fürbringer (Berlin): *Zur Klinik der Knochenentzündung typhösen Ursprungs.* — Herr Stadelmann (Dorpat): *Ueber die Wirkung der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel.* — Herr v. Liebig (Reichenhall): *Ueber die Bergkrankheit.* — Herr v. Frey (Leipzig): *Die Beziehungen zwischen Pulsform und Klappenschluss.* — Herr Schott (Nauheim): *Zur acuten Ueberanstrengung des Herzens und deren Behandlung.* — Herr Mosler (Greifswald): *Therapeutische Mittheilungen* mit Demonstrationen. — Herr Emil Pfeiffer (Wiesbaden): *Ueber kieselsauren Harngries.* — Herr v. Ziemssen (München): *Zur Pathologie und Diagnose der sogenannten Kugelthromben im Herzen,* mit Demonstrationen. — Herr Stricker (Wien): *Demonstrationen mit dem elektrischen Mikroskop.* — Herr Leubuscher (Jena): *Ueber die Beeinflussung der Darmresorption durch Arzneimittel.* — Herr Sternberg (Wien): *Ueber Sehnenreflexe.* — Herr H. Curschmann (Leipzig): *Zur Pathologie der Wanderniere.* — Herr E. Romberg (Leipzig): *Beiträge zur Herzinnervation*; Herr W. His (Leipzig): Demonstration zugehöriger Präparate und Modelle. — Herr L. Krehl (Leipzig): *Ueber Veränderungen der Herzmusculatur bei Klappenfehlern.* — Herr G. Cornet (Berlin): *Ueber Tuberculose.* — Herr Hürthle (Breslau): *Ueber den Semilunarklappenschluss.*

In einem Nebenraum des Congress-Sitzungssaales (Festsaal der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, Wien I, Universitätsplatz Nr. 2) findet eine Ausstellung von neuen chemischen und diätetischen Präparaten, Arzneimitteln, Instrumenten und Apparaten für innere Medicin statt.

VIII.

Aus dem Laboratorium des Herrn Prof. Albertoni (Bologna).

Pharmakologische Untersuchungen über Hydrastin, Berberin und einige Derivate derselben.

Von

Dr. med. Pio Marfori.

Der Gynäkologe Schatz in Rostock hat das Verdienst, in Europa das Extract von Hydrastis canadensis bekannt gemacht zu haben, während diese Pflanze in einigen Gegenden Amerikas schon längst im Rufe stand, ein sehr gutes Heilmittel gegen Blutungen zu sein. — In seiner ersten Mittheilung (1883) hob Schatz [1]) klar und deutlich den Nutzen des Extractes von Hydrastis bei den vielen Leiden der weiblichen Geschlechtsorgane hervor, wo weder die gewöhnlichen Curmittel, noch eine chirurgische Operation von wirksamem Erfolge zu sein pflegen. — Die Menstrualstörungen, die Congestionen der Gebärmutter, die Metrorrhagien, von welcher Ursache auch nur herrührend, erhalten nach dem Urtheile des hervorragenden Frauenarztes ein ausgezeichnetes Heilmittel in der Hydrastis canadensis wegen ihrer die Gefässe zusammenziehenden Wirksamkeit.

3 Jahre nachher hat der Autor in einer neuen Arbeit [2]) die ersten Beobachtungen bestätigt und erweitert. Durch die Vergleichung der Wirksamkeit von Hydrastis und Ergotin kam er zum Resultat, dass erstere den Vortheil gewährt, in therapeutischen Dosen keine Zusammenziehungen der Uterusmusculatur zu befördern, ein Umstand, der in manchen Fällen von höchstem Nutzen sein kann.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, über alle klinischen Beobachtungen, welche seit dem Vorschlage Schatz's über Hydrastis gemacht wurden, Bericht zu erstatten. Ich führe nur kurz die bedeutendsten an.

1) Ueber die Anwendung von Hydrastis can. in der Gynäkologie. Centralblatt für Gynäkologie. October 1883. Nr. 43.

2) Berlin. klin. Woch. 1886. Nr. 19.

Heitzmann, Pöhl, Woltering, Fellner, welche voll und ganz die Ergebnisse Schatz's bestätigen, fanden, dass das neue Arzneimittel von höchstem Nutzen ist bei Metrorrhagien nach Tumoren und nach Wochenbettleiden, bei Gebärmutter- und Eierstocksentzündung und ähnlichen Störungen.

A. Mendes[1]) bemerkte bei ungefähr 40 Fällen, dass das Extract von Hydrastis die Congestionen der Zeugungsorgane vermindert und bisweilen von grösserem Nutzen ist, als Ergotin und andere örtlich zusammenziehende Mittel.

Pallin[2]) bringt eine Statistik von ungefähr 53 Fällen, die im Laufe dreier Jahre mit Hydrastis behandelt worden, und kommt zur Schlussfolgerung, dass es ein wirksames Mittel ist gegen die chronische Mutterentzündung und wesentliche Blutungen.

Fuchs[3]) hat bei einem Falle von Myom der Vorderwand des Uterus in der Grösse eines Kindskopfes beobachtet, wie mittelst dieser Cur die sehr reichlichen Ausflüsse der Gebärmutter aufhörten.

H. F. Ruthenfoord[4]) berichtet von 5 Fällen von Fibromyomen, bei denen er Hydrastis gebrauchte, um den häufigen Mutterblutfluss zu stillen, und stets hatte das Medicament den gewünschten Erfolg.

Dr. Schmidt[5]) hat einen Fall von Uterusmyom beschrieben, bei dem die längere Zeit angewendete Cur des Extractes von Hydrastis eine beträchtliche Beschränkung des Tumor erreichte. Es ist klar, dass diese Beobachtung von grosser Bedeutung ist, und das um so mehr, als andere Fachmänner die nämliche Thatsache beobachtet hatten. Wahrscheinlich handelt es sich hier um eine besondere trophische Wirkung auf die Muskelnfasern, und in dieser Hinsicht hat man auch einige Untersuchungen in unserem Institute angefangen, welche darüber Licht verbreiten werden.

Fellner hatte schon den Gebrauch von Hydrastis mit gutem Erfolg auf die Fälle von Blutsturz verschiedener Organe ausgedehnt. Dr. Königer[6]) veröffentlichte im vergangenen Jahr eine Studie über den Einfluss des Extractes von Hydrastis bei Lungenblutungen Tuberculöser, wo er es äusserst vortheilhaft fand. Jüngst hat

1) Medicamentöse Therapie bei Uterinblutungen. Archiv für Gynäkologie. XXVI. Bd. Heft 1.

2) Thèse. Stockholm 1887. p. 44.

3) Wiener med. Blätter. 1887. S. 43.

4) The treatment of haemorrhage in fibromyomata by hydrastis can. Brit. med. Journal 1888. p. 123.

5) Prager med. Wochenschr. 1888. Nr. 42.

6) Therapeutische Monatshefte. November 1888. Fasc. 11.

Dr. Bottich[1]) Hydrastis angewendet gegen gewöhnliches Nasenbluten mit zufriedenstellendem Erfolg. Auch in einem Falle von hysterischer Hämoptoë war die Anwendung vortheilhaft.

Die klinische Untersuchung hat, ausser dass sie die blutstillende Wirksamkeit von Hydrastis ausser Zweifel stellte, ebenso gezeigt, dass ihre auch selbst andauernde Anwendung keinen Nachtheil bringt. Viel mehr von Belang ist die Thatsache, welche von allen Gewährsmännern bestätigt wird, dass die Verdauung dadurch sich bedeutend verbessert. Das wird allgemein der antifermentativen Wirksamkeit des Extractes zugeschrieben, welche die anomale fermentative Entzündung des Magen-Darms verhindert.

Die bedeutendsten activen Grundelemente der Hydrastis canadensis sind bekanntlich Hydrastin und Berberin, welche sich auch in anderen Pflanzen und hauptsächlich in Berberis vulgaris finden.

Die pharmakologischen Untersuchungen, welche wir über das Extract von Hydrastis und über ihre Alkaloide besitzen, beziehen sich zumeist auf die Hauptwirksamkeit dieser Substanzen. Der grösste Theil der Gewährsmänner hat bislang noch nicht die Aufmerksamkeit auf die Einwirkung gerichtet, welche sie auf das Circulationssystem üben, und dennoch interessirt das am meisten sowohl in physiologischer, als auch in therapeutischer Hinsicht. — Untersuchungen behufs des Studiums der Veränderungen der Circulationsorgane im eben angegebenen Sinne sind die Fellner's bezüglich des Extracts von Hydrastis und besonders die jüngsten Pellacani's bezüglich des Extractes und des Hydrastin. Aber auch Letzterer hat das Thema nicht so vollständig bearbeitet, wie es nöthig gewesen wäre, um diese sicherlich sehr verwickelte Frage zu lösen. Er hat z. B. keine Rücksicht auf das Berberin genommen, welches neben dem Hydrastin ein wesentlicher Bestandtheil der Hydrastis ist.

Nach den Untersuchungen Fellner's[2]) bringt das Extract von Hydrastis bei einer Dosis von 2,5—5,0 g bei Injection in die Venen eine vorübergehende Steigerung des Blutdrucks und damit eine starke Verlangsamung des Pulses hervor; kleine Dosen eine vorübergehende Verminderung des Drucks, der eine andauernde Steigerung folgt.

Die Därme sieht man bei directer Beobachtung mit der Verminderung des Blutdrucks roth werden und umgekehrt.

1) Therapeutische Monatshefte. 1889. S. 123.
2) Med. Centralblatt. 1884. S. 417.

Die Durchschneidung der Splanchnici ändert nichts am Ergebnisse. Nach der Markdurchtrennung tritt kein Steigen mehr, aber noch das Sinken des Drucks ein.

Livopiszew[1]) auf viele Erfahrungen sich stützend, kommt zum Schluss, dass das wässrige Extract von Hydrastis stets eine Erniedrigung des Drucks erzeugt, ohne eine anfängliche Steigerung.

Pellacani[2]) beobachtete an curarisirten Hunden, denen die Vagi durchschnitten, nach Anwendung des Extractes eine Erhöhung des Drucks, die er mit der allgemeinen Zusammenziehung der Gefässe in Verbindung bringt. Die Erhöhung des Drucks fehlt, falls man das verlängerte Mark durchtrennt.

Zufolge Pellacani erzeugt das Hydrastin, bei Dosen von 0,05—0,30 g in den Magen injicirt, eine Erhöhung des Blutdrucks (von 70—80 bis zu 160—180) ohne Modificationen des Pulses. Bei starken Dosen nimmt der Druck ab. Die Untersuchungen wurden ausgeführt an curarisirten Hunden und nach Durchschneidung der Vagi.

Die locale Wirkung des Hydrastin auf die Gefässe besteht nach dem nämlichen Gewährsmanne in einer Abnahme des Tonus ihrer Wandungen. Er liess hydrastinhaltiges Blut durch vom Körper getrennte Organe (Nieren, Gedärme, Gebärmutter) fliessen und bemerkte eine beträchtliche Steigerung des Blutausflusses.

Trovati[3]) dagegen, welcher den Einfluss des Hydrastin auf die Lungengefässe mittelst künstlicher Circulation studirte, machte die Beobachtung, dass dasselbe Gefässzusammenziehung bewirkt.

Bislang hat Niemand den Einfluss des Berberins auf das Circulationssystem besonders beachtet.

Allerdings besitzen wir über diesen Gegenstand die zahlreichen und genauen Untersuchungen von Curci[4]), welche fast vollständig von Shurinoff[5]) bestätigt sind. Doch können die Ergebnisse Curci's in Bezug auf das Herz und die Gefässe keine Verwerthung finden für die Interpretation der therapeutischen Wirksamkeit des Berberin, da die Dosen, welche der Gewährsmann zur Anwendung bringt, zu hoch gegriffen sind in Vergleich zu denen, welche man nach arzneilichen Dosen des Extractes der Hydrastis beobachtet.

---

1) Diss. St. Petersburg 1887.

2) Boll. della R. accad. med. di Genova 1887.

3) Influenza dell Hydrastis, dell Ergotina e dell hamameliis virginica sul circolare polmonare. Rivista clinica. 1888. Nuntates I. p. 169.

4) Raccoglitore Medico. Forli 1880. Ser. IV. Vol. XIV e Annali i Chim. e Farmac. 1886. Ser. IV. Vol. IV.

5) Inaug.-Diss. St. Petersburg 1885.

Immerhin ist die Beobachtung von Bedeutung, dass nach Curci und Shurinoff das Berberin beträchtlich den Druck erniedrigt durch Paralysirung des centralen und peripherischen vasomotorischen Apparates.

Alle diese Untersuchungen sind aber nicht ausreichend, uns ein klares Bild von den Wirkungen des Hydrastin einerseits und von denen des Berberin, welches neben dem letzteren in der Hydrastis enthalten ist, zu geben und damit eine Beurtheilung der therapeutischen Bedeutung der Hydrastis und ihrer Präparate zu ermöglichen.

Es war deshalb nothwendig, genaue Untersuchungen über die Wirkungen der beiden genannten Alkaloide insbesondere auf das Circulationssystem anzustellen und dabei auch dahin zu gelangen, die praktische Bedeutung des Hydrastisextractes kennen zu lernen.

Das ist nun die Hauptaufgabe, die ich mir bei meinen Untersuchungen gestellt habe, bei denen ich dem Rathe meines verehrten Lehrers Prof. Albertoni zufolge die Roy-Cohnheim'sche Methode [1]) zur Anwendung brachte, um die Veränderungen an den Gefässen zu studiren. Diese Methode entspricht gut unserem Zweck, weil sie bekanntlich nicht nöthig macht, an den Organen, die untersucht werden sollen, weder Nerven noch Gefässe zu verletzen. Weiter unten werde ich das Verfahren bei diesen Untersuchungen genau auseinandersetzen.

Die chemischen Präparate, deren ich mich bei diesem Studium bediente, wurden von mir im vergangenen Jahre im Laboratorium meines verehrten Lehrers Prof. Guareschi in Turin dargestellt. Die Reinheit derselben wurde durch Analysen festgestellt.

Damals hatte ich die günstige Gelegenheit, einige Derivate der Hydrastisalkaloide darzustellen. Ich hielt es ebenfalls für nützlich, die physiologische Wirkung derselben zu untersuchen.

Zunächst werde ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen über Hydrastin und Berberin mittheilen, und sodann die über die Derivate folgen lassen, d. h. über Hydrastinin und Hydroberberin und über die Opian-, Hydrastin- und Berberinsäure.

ERSTES KAPITEL.

Hydrastin.

1. Wirkung auf das Froschherz.

Zufolge Slavatinski verlangsamt Hydrastin nach Einspritzungen unter die Haut (0,001—0,002) die Pulsschläge des

1) Virchow's Archiv. 1883. 92. Bd. S. 424, und Roy, Journal of Physiology. Vol. III. No. 3.

Herzens, indem es ihre Frequenz bis zur Hälfte reducirt, ohne dass jedoch die Pulse an Energie verlieren. Bei toxischen Dosen steht das Herz in Diastole still. Diese Erfolge hätte man nach dem Verfasser auch nach der Wirksamkeit von Atropin, dem Vagusschnitt und der Durchschneidung des Markes. Hydrastin wirkt wie Gift, das Ganglien und Herzmuskel des Frosches paralysirt.

Pellacani unterscheidet bezüglich des Froschherzens die Erscheinungen der Erregung von denen der Paralyse und giebt zu, dass erstere von einer erregenden Wirkung auf die Ganglien herrühren, auf welche eine Lähmung der letzteren und des Herzmuskels folgt.

Er führte einige Versuche am blossgelegten und am isolirten Froschherzen aus, wobei er die cardiographische Pincette Marey's anwandte. Eine Lösung von 0,05 proc. Hydrastintartrat auf das Herz getropft erzeugt Verminderung der Pulsfrequenz und Erhöhung der systolischen Excursionen. — Nur bei sehr hohen Dosen von Hydrastin und lange fortgesetztem Gebrauch werden die Excursionen klein, und das Herz gelangt zum diastolischen Stillstand. Analoge Erfolge erhält man, wenn man Hydrastin unter die Haut einspritzt.

Die Verminderung der Pulsfrequenz muss einer Erregung der Hemmungsapparate zugeschrieben werden. Wenn diese Vorrichtungen vorher mittelst Atropin gelähmt sind, erzeugt Hydrastin keine Verminderung der Pulsschläge. Vielmehr habe ich am isolirten Herzen eine Erhöhung der Zahl der Pulsschläge (von 30 in der Minute zu 33—36 bis zu 48) beobachtet, die man auf eine Erregung der excitomotorischen Apparate beziehen muss.

Hydrastin erregt somit alle Apparate des Herznervensystems; indessen herrscht unter physiologischen Bedingungen beim Froschherzen die hemmende Wirkung vor, und man hat Verminderung der Pulsschläge.

2. Wirkung auf die Gefässe und den Blutdruck.

Der Zustand der Gefässe und des Arteriendrucks sind innig miteinander verknüpft und der Umstand, dass man sie gesondert studirte, hat bis jetzt verhindert, klar und rein ihre Beziehung unter der Einwirkung der Hydrastis zu erkennen. Darum studirte ich gleichzeitig die Wirkung von Hydrastin auf die Gefässe und auf den Druck. Um den Einfluss der Substanz auf die Gefässe zu bestimmen, adoptirte ich die Methode von Roy, mittelst deren man, wie schon bemerkt, das Volumen eines Organs bestimmen kann, ohne es vom Körper zu entfernen; man erhält es vielmehr unter Bedingungen, die nahezu

physiologischen gleichen. Aus den Veränderungen des Volums eines Organs kann man mit diesem Verfahren die Veränderungen des Gefässzustandes bestimmen, denn das Grösser- oder Kleinerwerden des Volumens entspricht der Erweiterung oder Verengerung der Gefässe. — Behufs dieses Studiums wählte ich die Niere, weil sie ein gefässreiches Organ ist.

Die Versuche führte ich in der Weise aus, dass an schwach curarisirten Thieren die Carotis mit dem zur Messung des Blutdrucks bestimmten Manometer in Verbindung gesetzt und die blossgelegte und von ihrer Fettkapselhülle befreite Niere mit Schonung der Gefässe und Nerven in den Oncometer Roy's gebracht wurde. Dieser war ganz gefüllt mit Olivenöl, das auf ungefähr 38° C. erwärmt war, und hatte eine U-förmig gebogene Röhre mit einem Arm, der länger war als der andere. Mittelst einer in Centimeter getheilten Scala konnte man die Veränderungen des Nierenvolumens ablesen und die Herz- und Athmungsbewegungen beobachten.

Die Temperatur des Raumes war genügend hoch, um eine Abkühlung des Thieres zu vermeiden.

Versuch 1.

Hund von 9,5 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Carotis in Verbindung mit dem Manometer des Kymographions. Oncometer an der linken Niere. Thermometer im Mastdarm.

Zeit	Carotisdruck	Volumen der Niere[1]	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Darmtemperatur	Bemerkungen
12 h 13 m	170	5—6	150	37	Einspritzung von 0,07 g Hydrastintartrat in die Vene.
12 h 14 m	160	4	170	36,5	Verminderung der systolischen Excursionen.
12 h 15 m	154	4	—	—	
12 h 16 m	140	1—0 u. unter 0	185	37	Man wechselt die Canüle in der Carotis; man fügt Oel in dem Oncometer zu.
12 h 30 m	80	14	174	37	Injection von 0,07 Hydrastin in die Vene. Leichte klonische Zuckungen an den Gliedern.
12 h 31 m	90	10 - 8	138	—	
12 h 31 m	90	6	142	36,9	

1) Die Veränderungen des Nierenvolumens sind in diesem und in den folgenden Versuchen durch die Unterschiede des Oelspiegels in der Glasröhre des Oncometers angegeben; an derselben ist eine in Centimeter getheilte Scala angebracht. Die Eintheilung beginnt mit Null am untersten Ende der Röhre und geht bis 21 am obersten Ende; innerhalb dieser Grenzen beträgt der Inhalt 4,5 ccm.

Zeit	Carotisdruck	Volumen der Niere	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Darmtemperatur	Bemerkungen
12 h 32 m	100	4—5	136	—	Injection von 0,07 Hydrastin in die Vene. Leichte klonische Zuckungen wie oben.
12 h 32 m	140	2—3	120	—	
12 h 33 m	150	2—0	118	36,9	
12 h 33 m	120	0	—	36,2	Injection von 0,07 Hydrastin. Convulsionen wie oben.
12 h 35 m	140	unter 0	110	—	Hinzufügung von Oel in den Oncometer.
12 h 35 m	100	6—7	104	36	Veneninjection von 0,07 Hydrastin. Convulsionen wie oben.
12 h 37 m	90	3—5	100	35,5	
12 h 38 m	—	1—0	—	—	Das Nierenvolumen zeigt auch nach langer Zeit (20—25 Minuten) keine Vergrösserung.

Versuch 2.

Hund von 6,95 kg. Curarisirt. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Volumen der Niere	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Darmtemperatur	Bemerkungen
2 h 3 m	180	16	172	36,5	Einspritzung von 0,08 Hydrastintartrat in die Venen.
2 h 4 m	190	unter 0	190	36,5	
2 h 6 m	140	unter 0	136	36,2	
2 h 7 m	—	—	—	—	Starke Druckerniedrigung, Puls selten und leer, Nierenvolumen immer unter 0; die Vaguserregung erzeugt Herzstillstand.
2 h 10 m	—	—	—	—	

Versuch 3.

Hund von 8,5 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Volumen der Niere	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Darmtemperatur	Bemerkungen
1 h 45 m	125	18	114—144	37,5	Injection von 0,06 Hydrastintartrat in die Vene.
1 h 45 m	94	180	180	37,2	
1 h 45 m	38	unter 0	132—165	37,2	
1 h 46 m	58 - 60	0	114	—	
1 h 47 m	56 - 58	unter 0	72—97	37,4	
1 h 50 m	56—58	unter 0	78	37,4	Das Nierenvolumen zeigt auch nach langer Zeit keine Vergrösserung. Vagusreizung bewirkt Stillstand des Herzens.

Versuch 4.

Hund von 15,0 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Nierenvolumen	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
2 h 39 m	146	20—21	132—162	Injection von 0,016 Hydrastintartrat in die Vene.
2 h 40 m	146	16—20	142	
2 h 40 m	144	14—15	144	Excursionen der Systole reichlicher als im normalen Zustand.
2 h 40 m	152	11—8	176	dgl.
2 h 40 m	164	5	148	dgl.
2 h 41 m	162	6—8	—	
2 h 42 m	148	11—12	136—140	Kleine systolische Excursionen.
2 h 43 m	132—144	12—14	146—150	Injection von 0,016 Hydrastintartrat.
3 h 43 m	150	7—5	180	
2 h 43 m	170	unter 0	228	Sehr kleine systolische Excursionen.
2 h 44 m	164	7—9	175	Systolische Excursionen stärker.
2 h 45 m	132	16—18	144	dgl.
2 h 45 m	—	—	—	Es gerinnt das Blut in der Canüle der Carotis.
2 h 50 m	126—132	21—22	156	Systolische Excursionen stärker. Injection von 0,033 Hydrastintartrat.
2 h 51 m	107	12—14	—	
2 h 51 m	107	4—5	156	
2 h 52 m	104	unter 0	—	Das Blut gerinnt in der Canüle der Carotis. Das Nierenvolumen steigt langsam.

Versuch 5.

Hund von 23,8 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Nierenvolumen	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
12 h 25 m	144—164	17—18	72—81	Systolische Excursionen deutlich. Injection von 0,028 Hydrastintartrat in die Vene.
12 h 26 m	194	6—8	135	
12 h 27 m	212	1—2	192	Systolische Excursionen sehr gering.
12 h 28 m	208	2	192	Man wechselt die Canüle in der Carotis, da das Blut geronnen ist.
12 h 35 m	183—189	13—14	106	Systolische Excursionen sehr ausgesprochen.
12 h 36 m	183—189	12—14	111	Injection von 0,028 Hydrastintartrat.
12 h 37 m	über 200	1—0	—	Der Druck steigert sich so weit, dass die Feder am Schwimmer des Manometers die Kymographiontrommel überragt.
12 h 40 m	188	5—6	150	
12 h 41 m	176	8	162	
12 h 50 m	—	14	—	Vaguserregung, Herzstillstand.

Versuch 6.

Hund von 12,0 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. O meter an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manomet

Zeit	Carotis-druck	Nieren-volumen	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
12 h 35 m	128—138	16—17	138	Veneneinspritzung von 0,008 g Hydra tartrat.
12 h 36 m	138	10—12	174	Systolische Excursionen vermindert.
12 h 37 m	136	8—7	219	
12 h 37 m	138	6—7	252	
12 h 38 m	130	6—7	240	
12 h 39 m	130	8—9	210	
12 h 40 m	130	10	—	Veneninjection von 0,020 g Hydras tartrat.
12 h 41 m	66—98	5—6	186	
12 h 42 m	66—78	3—4	156	
12 h 42 m	80—84	2—3	126	Systolische Excursionen ausgiebiger.
12 h 43 m	72	3—6	150	Es verringern sich die systolischen cursionen.
12 h 43 m	72	7—8	159	Systolische Excursionen stärker.
12 h 44 m	62	3—6	174	

Versuch 7.

Hund von 14,5 kg. Curarisirt. Künstliche Athmung. Carotis in V bindung mit dem Manometer an der linken Niere.

Zeit	Carotis-druck	Nieren-volumen	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
1 h 50 m	170—177	16—17	108—120	Injection von 0,016 g Hydrastintartrat die Vene.
1 h 51 m	177	11—12	156	Systolische Excursionen vermindert.
1 h 52 m	132	6—8	—	dgl.
1 h 53 m	130	0 und unter 0	156	dgl.
1 h 54 m	142	0 und unter 0	144	Systolische Excursion stärker.
1 h 54 m	140	2—3	—	Die systolischen Excursionen verring sich.
1 h 55 m	138	5—6	144	Man wechselt die in Verbindung mit Carotis stehende Canüle.
1 h 59 m	158	16—17	140	Veneninjection von 0,020 g Hydrast tartrat.
1 h 59 m	137	8—9	162	
2 h — m	142	5—6	153	
2 h 1 m	157	2—0 und unter 0	138	Systolische Excursionen ein wenig erh
2 h 3 m	152	3—4	—	
2 h 5 m	154	7—8	—	
2 h 6 m	—	15—16	140	

1) Vor dem Versuche war die Mastdarmtemperatur des Hundes 40,6° C.

Versuch 8.

Hund von 14 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotis-druck	Nieren-volumen	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
2 h 43 m	142—160	20—21	64—72	Injection von 0,018 g Hydrastintartrat in die Venc.
2 h 44 m	136	7—8	152	Starke Verminderung der systolischen Excursionen.
2 h 44 m	104	0	168	dgl.
2 h 45 m	110	unter 0	174	dgl.
2 h 46 m	118	unter 0	180	
2 h 49 m	174	2—3	—	Die systolischen Excursionen sind stärker.
2 h 49 m	188	0 u. unt. 0	60	dgl.
2 h 50 m	160	0	72	dgl.
2 h 50 m	180	0	70	dgl.
2 h 52 m	148	0	87	dgl.
2 h 52 m	146	1—3	—	
2 h 55 m	177	unter 0	—	Systolische Excursionen stärker.
2 h 57 m	168	0	69	

Die Resultate dieser Versuche lassen sich folgendermaassen zusammenfassen:

1. Nierenvolumen. Die Nierenvolumenverminderung ist constant, um so bedeutender und tritt um so rascher ein, je stärker die Dosis ist. Ungefähr 0,001 Hydrastin auf 1 kg des Körpergewichtes in das Blut injicirt, erzeugt bei starken Hunden stufenweise Volumensverminderung bis zum Herabsinken von 20 Cm. der Scala auf Null in 1—2 Minuten. Nach 5—15 Minuten und bisweilen auch noch später nimmt das Volumen allmählich zu und gewinnt nach und nach fast vollständig seinen alten Betrag.

Bei starken Dosen nimmt das Volumen sehr ab und auch nach langer Zeit zeigt es keine Erweiterung der Niere an.

2. Arteriendruck. Der Druck in der Carotis steigt bei kleinen Dosen von Hydrastin (von $^1/_2$—1 mg pro Kilo Thier). Der Steigerung geht bisweilen eine flüchtige Verminderung voraus. Bei einem Hunde von 23,8 kg erhöhte sich der Druck durch Injection von 0,028 Hydrastin um 48—50 mm Quecksilberdruck und nach einer zweiten Injection der nämlichen Dosis stieg er so hoch, dass er die Kymographiontrommel überstieg.

Die starken Dosen vermindern immer merklich den mittleren Arteriendruck. Gleichwohl kann man bisweilen die Beobachtung machen, dass Schwankungen des Drucks bestehen und dass sein

Steigen in einem gegebenen Momente mit der Volumabnahme der Niere zusammenfällt und umgekehrt.

3. Pulsveränderungen. Kleine Dosen vermehren die Pulsfrequenz, was sehr merkbar in der Anfangszeit ist; aber später ist es weniger auffallend. Hohe Dosen bringen starke Pulsverminderung hervor, der eine Beschleunigung von kurzer Dauer vorausgeht.

Von Wichtigkeit ist die Verstärkung der systolischen Pulsexcursionen, welche durch kleine Dosen von Hydrastin hervorgebracht wird.

Aus dem Gesagten erhellt, dass bei bestimmten Dosen eine starke Gefässverengung für die Hydrastinwirkung charakteristisch ist.

Das Volumen eines Organs kann kleiner werden durch Gefässverengung oder durch Abschwächung der Herzthätigkeit. Im ersten Falle tritt die Volumverkleinerung gleichzeitig mit einer Druckerhöhung auf, im zweiten dagegen mit einer Druckverminderung.

Bei unseren Untersuchungen fällt die Volumverminderung bei den kleinen Dosen mit der Druckerhöhung zusammen und deswegen handelt es sich um eine Gefässverengerung.

Bei den grossen Hydrastindosen muss man die Volumverkleinerung der Niere der mangelhaften Herzthätigkeit zuschreiben, da auch gleichzeitig der Arteriendruck und die systolischen Excursionen sehr gering werden.

Ein anderer, sehr wichtiger Punkt der physiologischen Wirkung des Hydrastin ist die Steigerung des Arteriendrucks, der als Hauptursache die Erregung der vasomotorischen Centren hat. Thatsächlich hat Pellacani die Druckerhöhung nach dem Durchschneiden des verlängerten Markes nicht mehr beobachtet.

Die Druckerhöhung ist unmöglich abhängig von einer Lähmung des Vagustonus, weil sie auch nach Durchschneidung dieser Nerven erhalten wird. Ausserdem wurde gezeigt, dass Hydrastin bei Fröschen die Hemmungsapparate erregt.

Die grössere Häufigkeit der Pulsschläge kann in unserem vorliegenden Falle keine grosse Bedeutung haben, da man bemerkte, dass die Pulsfrequenz keine constante Beziehung mit dem Druck hat.

Die Ausgiebigkeit der systolischen Excursionen muss sicherlich dazu beitragen, den Druck auf der Höhe zu erhalten.

Die Steigerung der Anzahl der Pulsschläge, welche man stets nach kleinen Injectionsdosen von Hydrastin erhält, muss man auf die Erregung der herzbeschleunigenden Nerven beziehen.

Vaguslähmung kann man nicht annehmen, weil dieser Nerv stets seine Erregbarkeit gegen elektrische Reize behält.

Die Pulsverlangsamung nach grossen Dosen hängt von der Reizung r extracardialen Vaguscentren ab, wie aus der Thatsache hervorht, dass man bei Hunden mit durchschnittenen Vagi keine Pulsrlangsamung erhält (Pellacani).

3. Wirkung des Hydrastins im Allgemeinen.

Bezüglich der allgemeinen Wirkung habe ich die Versuche von avatinski, Mays und Pellacani bestätigt.

An Fröschen sieht man bei Dosen von 1—2 mg Hydrastin Conlsionen auftreten, analog denen nach Strychnin. Voraus geht eine riode von Hyperästhesie. Die hinteren Extremitäten werden eher s die vorderen angegriffen. Die Respiration ist anfangs beschleunigt, nn vollständig aufgehoben. Die Herzcontractionen werden seltener d schliesslich kommt das Herz im diastolischen Zustand zur Ruhe. er Tod tritt unter den Erscheinungen einer allgemeinen Lähing ein.

a) Durchschneidet man einem Frosche das Rückenmark und zerört das Gehirn, und injicirt man nach einiger Zeit unter die Haut 001 Hydrastin, so treten Convulsionen ein, wie bei Fröschen unter ysiologischen Bedingungen. Zerstört man das Rückenmark, so ren die Convulsionen sofort auf.

b) Durchschneidet man einem Frosche den Ischiadicus eines henkels und injicirt unter die Haut 0,001 Hydrastin, so beobachtet an Convulsionen am ganzen Körper, ausser an dem Bein, an dem r Ischiadicus durchgeschnitten ist.

Der Sitz der Hydrastinwirkung ist demnach das Centralnervenstem, und zwar das Rückenmark, welches erregt wird. Bei Warmütern erzeugen Dosen von 10—20 cg für 1 kg Körpergewicht anngs Erhöhung und dann Verminderung der Pulsfrequenz, Dyspnoe, coordination der Bewegungen, besonders im Hinterkörper, tonischonische Convulsionen; darauf folgt eine kurze Periode, welche durch s Auftreten von paralytischen Erscheinungen ausgezeichnet ist, nn wieder ein Stadium der Convulsionen. Der geringste Reiz gegt, um die Convulsionen hervorzurufen. Der Tod erfolgt unter scheinungen der Lähmung.

Hunde unterliegen leichter als Kaninchen der Hydrastinwirkung d das Erbrechen bemerkt man selbstverständlich nur bei Hunden ch Injection von nicht zu hohen Dosen.

Von Belang ist die Beobachtung, dass Hydrastin eine gewisse mulativwirkung besitzt, weil nicht-toxische Dosen einige Tage itereinander gegeben bei Hunden die Anzeichen starker Vergiftung

veranlassten. Diese Cumulativwirkung steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit der langsamen Ausscheidung des Giftes durch die Nieren.

4. Ausscheidung des Hydrastins.

Ich habe den Urin eines Hundes in den auf die Beibringung von Hydrastin folgenden 24 Stunden gesammelt. Nach dem Verdampfen desselben auf dem Wasserbade erhielt ich durch Ausschütteln mit Chloroform und nach dem Verdunsten des letzteren hauptsächlich Hydrastin als Rückstand, das durch folgende Reactionen erkannt wurde.

1. Concentrirte Schwefelsäure und Manganoxyd erzeugen Pomeranzenfärbung, welche erst in Kirschroth und dann in Blassgelb übergeht.

2. Phosphormolybdänsäure giebt grünbraune Färbung, die allmählich blassgrün wird (eigenthümlich für das Hydrastin).

3. Schwefelsäure bedingt gelbe Färbung in der Kälte und rothe beim Erwärmen, die nach Zusatz eines Kryställchen von chromsaurem Kalium in Braun übergeht.

Endlich habe ich auch die physiologische Probe ausgeführt. 2—4 mg der nämlichen Substanz wurden unter die Haut eines Frosches injicirt, worauf nach wenigen Minuten die charakteristischen Convulsionen auftraten.

Wir werden in der Folge sehen, wie durch einen leichten Oxydationsprocess Hydrastin sich spaltet in Hydrastinin und Opiansäure. Es war sicherlich nicht ohne Interesse, zu untersuchen, ob diese Spaltung, wenigstens theilweise, auch im Organismus vor sich geht. Da nun das Hydrastinin keine charakteristische Reaction besitzt, so suchte ich im Urin die Opiansäure nachzuweisen. Zu diesem Zwecke säuerte ich den Abdampfrückstand des in den ersten 24 Stunden nach der Application des Hydrastins gesammelten Urin mit Salzsäure an und behandelte ihn mit Aether. Nach der Verdunstung des letzteren suchte ich in dem Residuum nach den charakteristischen Krystallen der Opiansäure, aber der Erfolg dieser Untersuchung war immer ein negativer.

Das Hydrastin wird vollständig als solches mit dem Urin ausgeschieden.

Bestimmung des Hydrastins in der Galle. Ein fernerer Eliminationsweg des Hydrastins, analog wie bei vielen anderen Substanzen, konnte die Galle sein. Ich habe daher an einem Hunde mit Gallenfistel das Hydrastin in der Galle 4—6 Stunden nach der Einführung einer Gabe von 0,20 nachzuweisen gesucht.

Die Galle wurde auf dem Wasserbade verdampft, das Residuum mit Benzol behandelt, worin das Hydrastin sehr löslich ist. Die Lösung wurde durch Thierkohle entfärbt, filtrirt und nach dem Verdampfen des Benzol der Rückstand auf Hydrastin untersucht. Diese Untersuchungen hatten stets ein negatives Resultat.

Eine geringe Quantität des Rückstandes unter die Haut eines Frosches injicirt gab nicht die charakteristischen Symptome der Hydrastinvergiftung.

ZWEITES KAPITEL.

Berberin.

Ich untersuchte das Berberin in Bezug auf seine Bedeutung als Bestandtheil der Hydrastis. Uebrigens ist seine Wirkung von Curci, Shurinoff, Falck gut beschrieben worden.

Seine Allgemeinwirkung betrifft hauptsächlich das Centralnervensystem, es paralysirt zuerst die automatischen motorischen Centren und zuletzt auch das Rückenmark und hat eine schwache Wirkung auf die sensiblen Centren.

Als actives Princip der Hydrastis canadensis ist das Berberin theils wegen der Menge, in der es in dieser Drogue vorkommt, theils wegen der energischen Wirkung auf das Circulationssystem von Bedeutung.

1. Wirkung des Berberins auf das Herz.

Kleine Dosen von schwefelsaurem Berberin (0,003—0,005) einem Frosch unter die Haut injicirt, bewirken leichte Zunahme der Herzpulsschläge, grosse Dosen (0,02—0,03) erzeugen eine Pulsbeschleunigung, welcher fast gleich darauf eine Verringerung folgt. Die Pulsschläge werden schwach, das Herz verkleinert sich und nach einiger Zeit kommt es vollständig zum Stillstand.

Auch bei Säugethieren erhöht das Berberin die Pulsfrequenz. Die Erhöhung der Pulsfrequenz wird von Shurinoff auf Paralysirung der intracardialen Vagusendigungen bezogen. Die darauf folgende Verlangsamung hing von der Wiederherstellung der Reizbarkeit ab und vom Normaltonus der Vagi, falls die Dosis eine mässige war, und von der Erschöpfung der excimotorischen Ganglien und des Herzmuskels, falls die Dosis tödtlich war.

Curci dagegen hat nie eine Vaguslähmung constatiren können und erklärt die Pulsbeschleunigung durch den verminderten Arteriendruck.

Da nun dies eine ziemlich wichtige Frage ist, so habe ich einige

Experimente in dieser Richtung an Fröschen und an Säugethieren angestellt.

Wenn man einem Frosche unter die Haut 0,01 schwefelsaures Berberin injicirt und dann, wenn das Thier allmählich allgemeine Vergiftungssymptome zeigt, das Herz blosslegt und mittelst eines Stromes den Venensinus erregt, so bemerkt man keine Herzpulsveränderungen, noch auch erhält man diastolischen Herzstillstand.

Diese Untersuchung zeigt, dass bei Fröschen Berberin den herzhemmenden Apparat lähmt.

Auf das Herz der Säugethiere wirkt Berberin analog wie auf das Froschherz.

Versuch 1. Kaninchen von 1,950 kg. Injection unter die Haut von 0,08 g schwefelsaurem Berberin. Nach 30 Minuten tritt die Wirkung der Substanz hervor, nämlich eine allgemeine Paresis. Man präparirt den Vagus und beobachtet die Herzbewegungen mittelst einer dort angebrachten Nadel. Vaguserregung bewirkt erst nach starker und lange dauernder Reizung Herzstillstand. Das beweist demnach, dass die Reizbarkeit des Vagus vermindert ist.

Versuch 2. Hund von 25 kg. Die Carotis in Verbindung mit dem Manometer. Der Druck schwankt zwischen 140 und 148, die Pulsschläge zwischen 120 und 126. Einspritzung von 0,30 schwefelsaurem Berberin in die Vena jugularis. Sofort fällt der Druck auf 94—100 mm Hg und die Pulsschläge steigern sich bis 140 und 160 in der Minute. Vagusreizung erzeugt keine Verminderung der Pulsfrequenz. Der Vagus ist somit paralysirt.

Das losgebundene Thier befand sich in relativ gutem Zustande. Nach ungefähr 1 Stunde erbrach es.

Versuch 3. Hund von 9 kg. Vagusreizung bewirkt Herzstillstand. Injection von 0,02 Berberin in die Vena jugularis. Darauf tritt der Herzstillstand erst bei starker und anhaltender Vagusreizung ein. Nach weiterer Injection der gleichen Gabe das gleiche Resultat.

Versuch 4. Hund von 5,500 kg. Man isolirt den Vagus und erregt ihn mittelst eines Inductionsstromes. Es erfolgt sofort Herzstillstand. Injection von 0,12 Berberinsulfat in die Jugularvene. Die Herzschläge sind viel häufiger. Vagusreizung bewirkt keinen Herzstillstand, aber bei jeder Erregung werden die Pulsschläge für einen Augenblick weniger frequent. Abermalige Injection von 0,12 g Berberin. Die Vagusreizung erzeugt weder Herzstillstand noch eine Verminderung der Pulsschläge. Man isolirt den anderen Vagus und durchschneidet ihn. Die Erregung des peripherischen Stumpfes bewirkt keinen Herzstillstand.

Versuch 5. Hund von 4,5 kg. Leicht curarisirt. Man präparirt den Vagus und erregt ihn mittelst eines Inductionsstromes, injicirt dann in die Jugularvene 0,05 g Berberinsulfat und bemerkt, dass die Herzbewegungen viel häufiger werden. Vaguserregung verursacht keinen Herzstillstand.

Man wiederholt die Erregung nach 15 Minuten. Das Herz kommt zum Stillstande. Injicirt man nun in die Jugularvene 0,05 Berberinsulfat,

so bemerkt man eine bedeutende Beschleunigung der Pulsschläge. Die Vaguserregung mittelst eines starken Inductionsstromes erzeugt keinen Herzstillstand. 20 Minuten nach der Injection ist der Vagus von Neuem erregbar.

Auf eine dritte Berberininjection wiederholen sich die nämlichen Wirkungen.

Demnach müssen wir zu dem Schlusse kommen, dass das Berberin in kleinen Gaben die Erregbarkeit des Vagus vermindert, in grossen Gaben sie gänzlich aufhebt.

2. Wirkung des Berberins auf den Arteriendruck und auf die Blutgefässe.

Bei diesen Untersuchungen wurde das gleiche Verfahren angewandt, das schon beim Hydrastin angegeben ist. Dabei wurde insbesondere die Abhängigkeit der Wirkung von der Grösse der Gabe im Auge behalten.

Versuch 1.

Hund von 4,5 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
7 h 35 m	116—126	222	Injection von 0,003 g Berberinsulfat in die Jugularis.
7 h 36 m	116	—	
7 h 37 m	120	—	
7 h 38 m	126	—	Injection von 0,005 g Berberinsulfat in die Vene.
7 h 39 m	112	—	
7 h 40 m	94	—	
7 h 41 m	112	—	
7 h 42 m	116	264	

Versuch 2.

Hund von 11,5 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Nierenvolumen	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
2 h 10 m	116—140	11—12	156—160	Injection von 0,008 g Berberinsulfat in die Vene.
2 h 11 m	116—143	8—10	168	Injection von 0,01 g Berferinsulfat.
2 h 12 m	104—124	8—9	184	
2 h 13 m	102—130	11—12	160	
2 h 14 m	118—136	11—12	160	

Versuch 3.

Hund von 9 kg. Schenkelarterie in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
9 h — m	98—104	120—130	Injection von 0,005 Berberinsulfat in die Vene.
9 h 1 m	100	155	= = 0,004 = = = =
9 h 4 m	90	160	
9 h 8 m	100	—	

Versuch 4.

Hund von 21 kg. Die Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
8 h 35 m	154—162	48—50	Injection von 0,005 Berberinsulfat in die Vene.
8 h 36 m	152—162	46—52	= = 0,01 = = = =
8 h 36 m	140—152	48—54	= = 0,15 = = = =
8 h 37 m	154—160	54—60	
8 h 40 m	120—160	60—72	

Versuch 5.

Hund von 23,8 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Nierenvolumen	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
1 h 10 m	176—188	17—18	150	Injection von 0,05 Berberinsulfat.
1 h 10 m	170	16—17	—	
1 h 10 m	156	12—13	210	Systolische Excursionen sehr vermindert.
1 h 10 m	150	7—8	210	
1 h 13 m	—	10—12	—	
1 h 14 m	80—100	13—14	—	Injection von 0,10 Berberinsulfat.
1 h 15 m	80—90	7—8	—	
1 h 16 m	—	4—5	—	
1 h 17 m	—	unter 0	—	

Versuch 6.

Hund von 15,8 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotis-druck	Nieren-volumen	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
h — m	120—126	19—21	129	Injection von 0,05 Berberinsulfat.
h 1 m	60	10	—	
h 1 m	66	2—3	130	Systolische Excursionen vermindert.
h 2 m	68	4	—	Arythmie.
h 2 m	70	6—7	148	
h 3 m	76	11—12	150	
h 12 m	100—110	18—20	—	

Versuch 7.

Hund von 2 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotis-druck	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
h 5 m	126—132	108—114	Injection von 0,0015 schwefelsaurem Berberin in die Vene.
h 6 m	120	120	
h 6 m	128	120	
h 7 m	130	120	
h 8 m	134	124	Man wechselt die Cantüle an den Carotis.
h 18 m	110	72	Injection von 0,005 schwefelsaurem Berberin in die Vene.
h 19 m	92—100	110	
h 20 m	102	123	
h 21 m	94	90	

Diese Experimente bestätigen die Ergebnisse Curci's und Shuri-
off's bezüglich des Einflusses hoher Dosen von Berberin auf den rteriendruck, d. h. dieser erniedrigt sich merklich. Die Erniedrigung t begleitet von einer Verminderung des Nierenvolumens. Diese erminderung kann sich nicht auf eine Gefässverengerung eziehen, sondern ist eine Folge der Schwächung der systolischen erzthätigkeit. Gleichzeitig werden die Pulsschläge sehr schwach id sehr häufig.

Von Wichtigkeit ist die Thatsache, dass kleine Dosen (un-fähr 0,001 pro Kilo Körpergewicht) gar keinen Einfluss if den Druck und die Gefässe ausüben. Eine Vergrösse-ng des Nierenvolumens lässt sich nicht beobachten, nicht einmal s (Versuch 2) die kleinen Dosen von Berberin fast gar keinen Ein-iss auf den Druck ausübten. In diesem Falle kann man die sy-olische Herzthätigkeit nicht als geschwächt ansehen. Wenn nun otzdem das Nierenvolumen nicht grösser wird, muss man schliessen, iss das Berberin in kleinen Dosen gar keine gefässerweiternde 'irkung hat.

Es wurde schon angegeben, dass das Berberin in kleinen Dosen keine Nierenvolumverkleinerung erzeugt, und wenn diese sich zeigt, so ist sie von einer Druckerniedrigung begleitet. Für Berberin kann man somit nicht einmal eine Gefässverengerung annehmen.

DRITTES KAPITEL.

Hydrastin und Berberin.

1. Wirkung auf den Arteriendruck und auf die Blutgefässe.

Die Wirkungen, erzeugt von einer Mischung gleicher Quantitäten von Hydrastin und Berberin, kann man als identisch ansehen mit denen von Hydrastisextract, weil im letzteren die beiden Alkaloide in nahezu gleichem Verhältnisse enthalten sind, wie ich dies mittelst der Extraction der wirksamen Bestandtheile aus Hydrastis und aus dem Extract festgestellt habe. Ausserdem will ich daran erinnern, dass Fellner empfiehlt, statt des Hydrastisextractes eine Mischung von gleichen Theilen Hydrastin und Berberin zu gebrauchen.

Die Ergebnisse der nachstehenden Versuche können somit ganz gut auf das Hydrastisextract angewendet werden.

Versuch 1.

Hund von 10,5 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotis-druck	Nieren-volumen	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
1 h 30 m	140—164	19—20	70—84	Injection einer Mischung von 0,004 Hydrastin und 0,004 Berberin in die Vene.
1 h 31 m	148	17—18	84	
1 h 31 m	156	14—16	60	Systolische Excursionen sehr verstärkt.
1 h 32 m	162	12—14	66	
1 h 32 m	166	11—12	78	
1 h 34 m	168	11—12	—	Injection einer Mischung von 0,004 Hydrastin und 0,004 Berberin in die Vene.
1 h 35 m	188	6—7	54	
1 h 35 m	190	5	66	
1 h 36 m	184	2	78	
1 h 36 m	194	0	66	
1 h 45 m	—	13—14	78—84	Systolische Excursionen sehr stark.
1 h 49 m	180—186	18—19	114—120	Injection einer Mischung von 0,004 Hydrastin und 0,004 Berberin. Convulsivische Zuckungen. Systolische Excursionen sehr stark.
1 h 50 m	168	17—18	104	
1 h 50 m	158	16—18	90	
1 h 50 m	164	16—17	78	

Zeit	Carotisdruck	Nierenvolumen	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
1 h 51 m	168	16—17	72	Injection einer Mischung von 0,007 Hydrastin und 0,007 Berberin in die Vene.
1 h 52 m	162	14—16	132	Keine systolische Excursionen.
1 h 52 m	163	16—17	132	
1 h 52 m	192	14—16	132	
1 h 52 m	169	4—5	132	
1 h 52 m	177	0	—	
1 h 53 m	—	0	—	

Versuch 2.

Hund von 11,5 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Oncometer an der linken Niere. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Nierenvolumen	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
2 h 20 m	130	11—12	126—134	Injection einer Mischung von 0,018 Hydrastin und 0,018 Berberin in die Vene.
2 h 21 m	146	8—10	140	
2 h 21 m	142	5—6	—	
2 h 21 m	144	2—4	126	
2 h 22 m	156	0	—	
2 h 23 m	156	2	132	
2 h 25 m	148	4—5	—	

Versuch 3.

Hund von 21 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
8 h 40 m	120—160	60—72	Injection einer Mischung von 0,01 Hydrastin und 0,01 Berberin in die Vene.
8 h 41 m	120—160	74	Injection einer Mischung von 0,02 Hydrastin und von 0,02 Berberin.
8 h 42 m	154—164	84	
8 h 43 m	180—190	96	
8 h 45 m	180—186	70	
8 h 46 m	180—186	72	

Hydrastin und Berberin zusammen in gleichen Mengenverhältnissen, aber kleinen, arzneilichen Dosen ins Blut injicirt erzeugen Gefässverengerung und Drucksteigerung. In derselben Weise wirken kleine Mengen Hydrastisextract (Fellner, Pellacani). Diese Wirkung ist identisch mit der des

Hydrastins, so dass in der Mischung beider Alkaloide das Berberin darauf keinen merklichen Einfluss hat.

Die therapeutische Bedeutung des Hydrastisextractes steht sicherlich mit diesen Veränderungen des Circulationssystems, insbesondere mit der Gefässverengerung im Zusammenhang. Von ganz besonderer Wichtigkeit ist dabei die Dauer dieser Gefässverengerung. In unseren Versuchen vergehen nach der Injection des Hydrastins oder der Mischung der beiden Alkaloide 10—15 Minuten, bevor die normale Weite der Gefässe zurückkehrt. Bei jeder neuen Injection wiederholt sich die Verengerung. Es lässt sich daher annehmen, dass bei der Anwendung des Medicamentes durch den Magen, indem continuirlich eine kleine Quantität in die Circulation gelangt, eine andauernde Gefässverengerung erhalten werden kann, wenn die Gaben hinreichend hoch sind und ziemlich häufig wiederholt werden.

Wenn in einem Gefässgebiet Blutstockung herrscht, so ist die Gefässverengerung von Vortheil, weil sie an jenem Theile einen Zustand von relativer Anämie hervorruft und im übrigen Arterienstamm den Blutdruck und die Stromgeschwindigkeit erhöht. Darum wird das Hydrastisextract nützlich nicht nur bei Blutungen, sondern auch bei anderen Circulationsstörungen der weiblichen Genitalien.

Die durch Hydrastin hervorgerufene Ischämie erklärt uns auch die blutstillende Kraft des Hydrastisextracts bei den Lungenblutungen der Tuberculösen, bei Nasenbluten und anderen Blutungen.

Das Studium der physiologischen Wirkung der Alkaloide der Hydrastis canadensis bestätiget die Resultate der klinischen Untersuchung über die gefässzusammenziehende Wirkung dieser Pflanze und lässt uns erkennen, dass diese wichtige Eigenthümlichkeit einzig und allein dem Hydrastin zukommt. Demnach könnte von diesem Gesichtspunkte aus Hydrastin vollständig das Hydrastisextract ersetzen. Da dieses Alkaloid auch im Handel, und zwar in reinem Zustand zu haben ist, so wäre es wünschenswerth zu prüfen, ob die therapeutische Anwendung desselben die angegebenen, aus der physiologischen Wirkung gezogenen Schlussfolgerungen bestätigt.

Eine andere therapeutische Wirkung des Hydrastisextractes, welche die Aufmerksamkeit aller Beobachter auf sich zog, ist der wohlthätige Einfluss auf die Functionen des Magen-Darmkanals. Dieser Erfolg muss, wie man behauptete, theilweise der von Allen zugegebenen antifermentativen Wirkung der Hydrastisalkaloide zugeschrieben werden, was auch ich auf Grund einiger Versuche bestätigen kann. Aber ich glaube, dass zu dieser heilsamen Wirkung noch andere Ursachen beitragen. Das Hydrastin erhöht analog dem Strychnin den Rücken-

markstonus und könnte in Fällen von Magen- und Darmatonie bei Ueberfüllung der Gefässe mit Blut durch Verengerung der letzteren nützlich werden.

Natürlich ist Hydrastin bei Magen- oder Darmkatarrhen, die von Blutarmuth abhängen, nicht angezeigt. In solchen Fällen ist das Cotoin von Nutzen, das eine heilsame Gefässerweiterung hervorbringt (Albertoni).

VIERTES KAPITEL.

Hydrastinin.

Aus den Untersuchungen von Freund und Will[1]) über Hydrastin ist bekannt, dass dieses Alkaloid durch einen leichten Oxydirungsprocess sich unter O-Aufnahme in eine Base, Hydrastinin, und eine Säure, Opiansäure, spaltet, nach folgender Gleichung:



$$\underset{\text{Hydrastin}}{C_{21}H_{21}NO_7} + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin}}{C_{11}H_{11}NO_3}.$$

analog dem Vorgange mit Narkotin, das mittelst der nämlichen Reaction Cotarnin und Opiansäure liefert. Diese Analogie zwischen Hydrastin und Narkotin und zwischen Cotarnin und Hydrastinin könnte auch in pharmakologischer Hinsicht von Bedeutung sein.

1. Allgemeine Wirkungen des Hydrastinins.

Injicirt man unter die Haut eines Frosches 0,005 Hydrastininchlorhydrat, so bewegt sich nach 5—10 Minuten das Thier nur schwer, auch wenn es erregt wird, und die wenigen Bewegungen, zu denen es kommt, sind langsam und mühsam. Nach 20 Minuten reagirt der Frosch nicht einmal bei den energischsten Reizungen. Die Respiration lässt allmählich nach und hört schliesslich ganz auf. Wenn man nach einer gewissen Zeit das Herz blosslegt, so findet man es stillstehen und blutleer.

Bei weissen Mäusen erzeugt Hydrastinin in Dosen von 0,01 bis 0,04 bei der Einspritzung unter die Haut zuerst leichte Hyperästhesie, ein allgemeines Zittern und Athembeschwerden; dann werden die Bewegungen, hauptsächlich der vorderen Gliedmassen, schwerfällig, das Thier bewegt sich nicht, reagirt schwach auf schmerzerregende Reize und stirbt unter Erscheinungen allgemeiner Paralyse 2—4 Stunden nach der Einspritzung.

---

1) Berichte d. d. chem. Ges. 1886. S. 88—95, 2797—2803.

Bei Kaninchen und Hunden sind sehr hohe Dosen erforderlich, um die oben beschriebenen Erscheinungen hervorzurufen. Eine Gabe von 0,12 g verursachte an einem Kaninchen von 3,5 kg nur vorübergehend allgemeines Zittern. Nach 0,5 g traten an demselben Thiere Lähmungserscheinungen auf; doch erfolgte Erholung.

2. Wirkung auf das Froschherz.

Die Versuche wurden sowohl am freigelegten Froschherzen durch directe Beobachtung, als auch mittelst der Marey'schen Pincette ausgeführt. Aus diesen Untersuchungen erhellt, dass Einspritzungen von Hydrastinin keine charakteristische Wirkung auf das Herz ausüben und dass die Modificationen, die das Herz erfährt, in Beziehung stehen zu den allgemeinen Vergiftungserscheinungen.

Nach Einspritzung von 0,001—0,005 g Hydrastininsulfat unter die Haut werden nach 3—5 Minuten die Pulsschläge schwächer und seltener und nach einiger Zeit steht das Herz still. Das Atropin ändert nichts an diesem Resultat.

3. Wirkung auf den Blutdruck.

Versuch 1.

Hund von 5,5 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
3 h 15 m	122—132	180—228	Einspritzung von 0,01 Hydrastininchlorhydrat in die Vene.
3 h 16 m	126—140	120—127	Injection von 0,02 Hydrastinin; systolische Excursionen erhöht.
3 h 17 m	134—143	120—135	Injection von 0,10 Hydrastinin.
3 h 19 m	140—158	132—222	Verminderung der systolischen Excursionen.

Versuch 2.

Hund von 4,8 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
8 h 30 m	78—82	162—180	Injection von 0,02 Hydrastinin in die Vene.
8 h 31 m	84—92	156—180	Injection von 0,02 Hydrastinin in die Jugularvene.
8 h 32 m	118	126	Erhöhung der systolischen Excursionen.
8 h 33 m	133	135	Einspritzung von 0,05 Hydrastinin.
8 h 34 m	164	99—111	Erhöhung der systolischen Excursionen.

Versuch 3.

und von 4 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer. Rückenschnitt unterhalb des Bulbus. Künstliche Athmung.

	Carotis-druck	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
m	40—41	150	Injection von 0,05 Hydrastinin in die Vene.
m	28—30	78—80	Systolische Excursionen erhöht.
m	40	114	Injection von 0,05 Hydrastinin.
m	34—42	116	

Versuch 4.

Iund von 4,2 kg. Leichte Curarisirung. Künstliche Athmung. Carotis :bindung mit dem Manometer. Vagi am Halse durchschnitten.

	Carotis-druck	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
·m	120—130	234—288	Injection von 0,015 Hydrastinin in die Vene.
m	140	336	
m	144	228	
m	138	234	
m	140	—	
m	136	234	

Versuch 5.

Iund von 2 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer. Vagi alse durchschnitten.

	Carotis-druck	Zahl der Puls-schläge in 1 Minute	Bemerkungen
- m	164—166	156	Injection von 0,01 Hydrastinin in die Vene.
1 m	180	—	
3 m	200	216	Injection von 0,02 Hydrastinin.
4 m	206	156	
5 m	210	138	
5 m	198	126	
6 m	204	114	
7 m	194	—	

Diese Versuche zeigen, dass Hydrastinin den Blutdruck und die gie der systolischen Excursionen erhöht, die Anzahl der Pulsge vermindert.

Die Erhöhung des Drucks erhält man nicht, wenn man das

Mark unterhalb des Bulbus durchschneidet; jedoch tritt sie in gleicher Weise nach der Durchschneidung der Vagi am Halse ein.

Die Druckerhöhung ist somit ein Ergebniss der Erregung der die Gefässe zusammenziehenden Bulbärcentren.

Das Schwächerwerden des Pulses hängt nicht, wie bei Hydrastin, von einer den Vagus lähmenden Wirkung ab, da man es auch bei Hunden mit durchschnittenen Vagi wahrnimmt.

Man darf somit schliessen, dass das Hydrastinin nur einige Eigenschaften behält, welche seiner Muttersubstanz angehören, und diese weit weniger energisch, wie z. B. die Gefässverengerung und die Erhöhung des Arteriendruckes. Die geringere Energie der Wirkung des Hydrastinins gegenüber dem Hydrastin geht klar hervor aus der Thatsache, dass bedeutend grössere Dosen nöthig sind, um analoge Wirkungen auf den Blutdruck zu erzeugen.

Fast vollständig verschwunden ist im Hydrastinin die Wirkung auf das Rückenmark. Statt der Convulsionen hat man nur Hyperästhesie und ein leichtes Zittern. Dagegen ist hier die paralysirende Wirkung vorherrschend.

FÜNFTES KAPITEL.

Hydroberberin.

Hydroberberin, dessen Darstellung Schmidt[1]) beschrieben hat, unterscheidet sich von Berberin dadurch, dass es 4 Atome H mehr enthält; seine Formel ist demnach $C_{20}H_{21}NO_4$.

1. Wirkung im Allgemeinen.

Wenn man einem Frosche 0,015 g Hydroberberinsulfat unter die Haut injicirt, so wird das Athmen nach 5 Minuten langsamer, das gereizte Thier reagirt nur schwach, macht noch einige freiwillige Bewegungen, aber dann hört jede Bewegung auf und der Tod tritt ungefähr eine Stunde nach der Einspritzung ein.

Einer kleinen Maus von 25 g injicirte ich unter die Haut 0,01 g Hydroberberin; 15 Minuten darauf ist die Bewegungsfähigkeit beeinträchtigt, nach 30 Minuten ist dieser Zustand noch stärker ausgebildet; aber nach 2 1/2—3 Stunden war das Thier wieder vollständig hergestellt.

---

1) Archiv d. Pharmacie. XXV. Bd. Heft 4.

Eine andere Maus erhielt subcutan 0,04 g Hydroberberin. Nach 5 Minuten hat sie Athmungsbeschwerden und allgemeines Zittern, nach 20 Minuten Lähmung, besonders der vorderen Körpertheile. Gereizt reagirt sie nur schwach. Der Tod tritt nach 25 Minuten unter Symptomen allgemeiner Paralyse ein.

2. Wirkung des Hydroberberins auf das Froschherz.

Gaben von 0,003—0,005 g Hydroberberin bringen am blossgelegten Herzen keine Veränderung der Pulsfrequenz hervor. 0,01 g verursacht Pulsverlangsamung und schliesslich Herzstillstand.

Macht man an einem Frosche Hauteinspritzungen von 0,005—0,01 g Hydroberberin und erregt man nach 10 Minuten, nachdem vorher das Herz entblösst ist, mittelst eines Inductionsstroms den Venensinus, so erhält man keinen Herzstillstand.

Um mich zu überzeugen, ob Hydroberberin den Vagus bei den Säugethieren paralysirt, habe ich folgende Versuche ausgeführt.

Versuch 1. Maus von 190 g. Der Vagus am Halse wird blossgelegt und mittelst eines Inductionsstroms gereizt. Es tritt Herzstillstand ein. Injectionen von 0,008 Hydrobererinsulfat in die Jugularvene. Vagusreizung bewirkt darauf keinen Herzstillstand mehr.

Versuch 2. Maus von 210 g. Vagus blossgelegt und gereizt bewirkt Herzstillstand, der nach der Injection von 0,01 g Hydroberberinsulfat in die Schenkelvene bei Vagusreizung nicht mehr eintritt. 15 Minuten später ist der Vagus wieder erregbar.

Hydroberberin wirkt somit auf den Vagus wie Berberin, d. h. es lähmt die intracardialen Endigungen desselben.

3. Wirkung auf den Blutdruck.

Versuch 1.

Hund von 6,5 kg. Schenkelarterie in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
8 h — m	105—110	129—153	Einspritzung von 0,018 Hydroberberinsulfat in die Vene.
8 h 1 m	122—130	126—135	
8 h 2 m	124—142	132—153	Einspritzung von 0,03 Hydroberberin in die Halsvene.
8 h 3 m	116—149	114—180	
8 h 6 m	126—130	138—180	
8 h 12 m	128—142	150—174	

Versuch 2.

Hund von 9 kg. Schenkelarterie in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
9 h 40 m	89—98	150—160	Injection von 0,02 Hydroberberinsulfat in die Vene.
9 h 41 m	98	160	
9 h 42 m	100	160	
9 h 45 m	—	—	Injection von 0,02 Hydroberberinsulfat.
9 h 46 m	100	166	
9 h 52 m	104	148	Injection von 0,03 Hydroberberinsulfat.
9 h 53 m	114	165	
9 h 54 m	118	170	
9 h 55 m	122	160	
9 h 56 m	124	150	

Versuch 3.

Hund von 3,5 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
7 h 58 m	116	222	Injection von 0,02 Hydroberberinsulfat in die Vene.
7 h 59 m	128	264	
8 h — m	136	—	
8 h 2 m	146	162	
8 h 3 m	140	174	

Versuch 4.

Hund von 4,0 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer. Halsmark gleich unterhalb des Bulbus durchschnitten.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
8 h 30 m	124—146	150—156	Rückenmark gleich unterhalb des Bulbus durchschnitten.
8 h 40 m	76—78	108	Injection von 0,03 Hydroberberinsulfat in die Vene.
8 h 41 m	50	82	Injection von 0,04 Hydroberberinsulfat in die Vene.
8 h 42 m	66	84	
8 h 44 m	60	88	

Versuch 5.

Hund von 4,2 kg. Carotis in Verbindung mit dem Manometer. Leichte Curarisirung. Künstliche Respiration. Vagi am Hals durchschnitten.

Zeit	Carotisdruck	Zahl der Pulsschläge in 1 Minute	Bemerkungen
h 40 m	134—140	234—288	Injection von 0,02 Hydroberberin in die Vene.
h 41 m	152	270	
h 42 m	152	264	
h 43 m	164	—	
h 45 m	178	240	

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Hydro- ɜrberin den Arteriendruck auch nach der Durchschnei- ıng der Vagi erhöht, aber nicht nach der Durchschnei- ıng des Marks unterhalb des Bulbus. Das bedeutet, ıss die Druckerhöhung Folge ist einer Gefässverenge- ng, die abhängt von der Erregung der Gefässnerven- ntren im Bulbus.

Die physiologische Wirkung des Hydroberberins ist somit ganz rschieden von der des Berberins. Ersteres bewirkt anfangs eine, gleich nicht sehr starke Erregung des Rückenmarks (allgemeines zittern), worauf dann eine allgemeine Lähmung folgt. Bei Berberin merkt man diese erregende Wirkung auf das Rückenmark nicht, loch zeigen sich sofort die Lähmungssymptome.

Auf die Kreislaufsorgane wirken beide Substanzen in entgegengesetztem Sinne. Während Hydroberberin den Arteriendruck erhöht rch Erregung der vasomotorischen Centren des verlängerten Marks, zeugt hingegen Berberin bei der nämlichen oder auch bei viel eineren Dosen eine starke Druckerniedrigung.

Hydroberberin behält die lähmende Wirkung auf den Vagus bei. ɜmerkenswerth ist, dass nur 4 H-Atome mehr im Hydroberberinolekül so gründlich die physiologische Wirkung modificiren.

SECHSTES KAPITEL.

Opian-, Hydrastin- und Berberinsäure.

Opiansäure, $C_{10}H_{10}O_5$ ist die wichtigste dieser drei Säuren, eil sie mit 2 Basen sich zu besonderen Alkaloiden verbindet, von ɜnen eines das Hydrastin, das andere das Narkotin ist. Es wurde hon erwähnt, dass diese Alkaloide mittelst eines Oxydationsprosses sich in Opiansäure, bezw. in Hydrastinin und Cotarnin spalten.

Daher ist es von Interesse, auch die Wirksamkeit der Opianare zu untersuchen.

Macht man subcutane Einspritzungen bei Fröschen oder bei Warmblütern, oder giebt man per os gesteigerte Dosen (von 0,01—0,10 pro Kilo Körpergewicht), so hat Opiansäure keinen bemerkbaren Einfluss.

Die Herzpulsschläge des Frosches werden nicht beeinflusst von dieser Säure, wenn sie unter die Haut eingespritzt wird.

Die Temperatur im Mastdarm bei Kaninchen und bei Hunden wird nicht in bemerkenswerther Weise modificirt. Um zu prüfen, ob die Opiansäure wie andere aromatische Säuren fäulnisswidrig wirkt, versetzte ich Pankreasstücken oder Harn mit 10—20 Proc. Opiansäure. Zum Vergleich dienten andere Portionen, die nicht mit der Säure versetzt waren. Tag für Tag wurden die Flüssigkeiten auf die Gegenwart von Bacterien untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Opiansäure die Fäulniss von Harn und Pankreas wohl um 5—6 Tage zu verzögern, nicht aber aufzuheben im Stande ist.

Die Hydrastinsäure[1]) ($C_8H_7NO_4$) und Berberinsäure[2]) ($C_{16}H_{13}NO_6$) sind Oxydationsproducte des Hydrastins und Berberins.

Diese Säuren zeigen sich gänzlich unwirksam sowohl bei Fröschen, als bei Säugethieren, wie ich beobachten konnte, indem ich mit ihnen die gleichen Versuche wiederholte, die ich schon für die Opiansäure ausgeführt habe.

Die antiseptische Wirkung ist noch geringer, als bei Opiansäure, da sie nur 2—3 Tage die Urinfäulniss bei einer Lösung von 10 bis 20 Proc. aufhält.

---

1) Freund u. Will, l. c.

2) Dr. Pius Marfori, Einige chemische Untersuchungen über Berberin. Annali di Chim. e Farm. 1888. Serie IV. Vol. VIII.

IX.

Aus dem pathologischen Institut in Bern.

ber Resorption körniger Substanzen von Seiten der Darmfollikel.[1]

Von

Marie Wassilieff-Kleimann.

ıs dunkle Gebiet der physiologischen und pathologischen Be- g der folliculären Apparate des Digestionstractus ist in den Jahren durch mehrere wichtige Beobachtungen einigermaassen ellt worden. Dieselben betreffen sowohl die Beziehungen der- zu dem Blut und etwa in dem Blut kreisenden Fremdkörpern, auch zu dem Lumen des Digestionstractus und dessen Inhalt. en ersten Punkt anlangt, so erwähne ich namentlich die Er- ngen der Peyer'schen Plaques, welche Lichtheim bei In- von Sporen von Mucor rhizopodiformis in das Blutgefässsystem ıninchens erhalten hat. Es ist ein vollständig sicheres Bei- on Zuführung der krankmachenden Agentien durch die Blut- Auch bei anderen Untersuchungen über experimentelle Mykosen sich ähnliche Beobachtungen. Andererseits ist es eine Ver- ıg, die schon seit längerer Zeit bald mit weniger, bald mit Bestimmtheit geäussert wurde, dass mehrere Erkrankungen der ıchen Plaques durch die directe Aufnahme des Giftes vom des Darmkanals aus erfolgen. So hat Klebs zuerst die An- usgesprochen, dass die tuberculösen Darmgeschwüre der Phthi- lurch Verschlucken von Sputa, oder wie wir uns jetzt aus- n würden, durch Resorption der darin enthaltenen Bacillen poren von Seiten der folliculären Apparate des Darms ent- ı, denn dass diese Geschwüre im Anschluss an die Darmfollikel en, dürfte jetzt allgemein angenommen sein. Auch das Typhus-

---

[1] Vorliegende Untersuchungen sind im Jahre 1886 angestellt worden. Aeussere le haben die Veröffentlichung leider bis jetzt verzögert. Prof. Langhans.

gift dringt wohl in gleicher Weise in die Darmwand ein. Dass ein solches Eindringen von Pilzen in die Darmwand vorkommt und gerade an der Stelle der folliculären Apparate, können wir jetzt als bewiesen ansehen durch die Beobachtungen von Ribbert und Bizzozero. Beide fanden bei dem Kaninchen in den Follikeln des Processus vermiformis und des Sacculus rotundus constant Pilze, die nur aus dem Darmlumen eingedrungen sein konnten. Ich komme im Folgenden auf die histologischen Angaben der beiden Forscher zurück.

Ferner hat Stöhr an den Tonsillen und folliculären Apparaten der Mundhöhle nachgewiesen, dass von hier die Lymphkörper der Follikel durch das Schleimhautepithel in die Mundhöhle einwandern. Es scheinen also an allen folliculären Apparaten des Digestionstractus Wege nach dem Lumen zu existiren, für welche durch Stöhr nachgewiesen ist, dass sie von contractilen Zellen in der Richtung nach der Oberfläche hin benutzt werden, für welche für den Processus vermiformis und Sacculus rotundus des Kaninchens von Ribbert und Bizzozero nachgewiesen ist, dass sie in umgekehrter Richtung fremden Organismen das Eindringen in die Darmwand gestatten; doch gehen die Angaben der Forscher über das Verhalten der intraepithelialen Wege auseinander. Die Wanderzellen benutzen in dem geschichteten Epithel über den Tonsillen die Spalträume zwischen den Zellen. An dem Cylinderepithel des Darmes lässt Ribbert die Pilze direct durch die Substanz desselben durchwandern, während sie nach Bizzozero nur zwischen den Zellen sich vorfinden.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf die doppelten Beziehungen der Peyer'schen Plaques des Kaninchens, sowohl zu den Blutgefässen und dem Blut, als auch zu dem Inhalt des Darmkanals.

I. Ablagerung von Bestandtheilen des Blutes in die Peyer'schen Plaques.

Schon normal finden sich in sämmtlichen Peyer'schen Plaques des Kaninchens Pigmentzellen, denen der Milzpulpa ähnlich. Sie finden sich in sehr wechselnder Weise bald in den oberen, bald in den unteren Peyer'schen Plaques reichlich; jedenfalls existirt kein Gesetz der Art, dass sie mit Vorliebe in den bacterienhaltigen Follikeln des Processus vermiformis und des Sacculus rotundus sich fänden. Sie sind constant, wenn auch ihre Zahl bei einzelnen Thieren wechselt. Die Follikel der Peyer'schen Plaques des Kaninchens treten bekanntlich mit ihrem oberen Drittel frei an der Schleimhautoberfläche hervor, von einer Schleimhautfalte umgeben. Von dem Cylinderepithel bedeckt bilden sie hier kegelförmige Vorsprünge, in welche das

ithel, namentlich von der Seite her, kleine blindsackförmige Ausckungen sendet; die beiden unteren Drittel liegen in der Subicosa. Wenn wir von dem reticulären Stützgewebe absehen, so den wir in den Follikeln zwei Formen von Zellen: kleine runde llen mit wenig Protoplasma und kleinem runden Kern, der mit rnfärbenden Mitteln sich entweder gleichmässig färbt, oder wenigns sehr zahlreiche dicht stehende Körnchen in einer etwas blasser färbten Zwischensubstanz enthält. Diese Zellen entsprechen den wöhnlichen Lymphkörpern, sie bilden die Mehrzahl aller Elemente. ben ihnen finden sich in weit geringerer Zahl grosse protoplasmache Zellen, rundlich oder leicht polyedrisch, ausgezeichnet durch ien grossen, hellen, leicht ovalen Kern, der bläschenförmig ist, von lchem sich also nur die Kernmembran und einige innen gelegene rnchen färben. Der Durchmesser dieser Zellen beträgt das Doplte, Drei- bis Vierfache der kleineren. Wegen der blassen Färbung er Kerne sind sie schwerer als die anderen Zellen zu sehen und nnen leicht übersehen werden. Sie sind sparsam, vereinzelt oder ch in kleinen Gruppen angehäuft und finden sich mit Vorliebe hr in den peripheren Theilen der Follikel. Die Pigmentkörner den sich in beiden Arten von Zellen, im Ganzen mehr in der Tiefe r Follikel, in der Nähe ihrer flachen, nach der Muscularis hinienden Basis und ihrer Seitenränder, also in der Nähe der hier rhandenen Lymphbahnen. Diese Zellen sind im Ganzen gross, nigstens grösser als die Lymphkörper, indessen sind es doch rchaus nicht ausschliesslich die grossen protoplasmareichen Zellen, lche Pigment enthalten, denn man findet in vielen dieser Zellen ch kleine dunkle Kerne; diese müssen als Lymphkörper angesehen rden, die aber infolge der Aufnahme von Pigmentkörnern sich deutend vergrössert haben. Das Pigment liegt aber nicht blos in n Zellen, sondern auch, wie es scheint, frei. Was die Natur dieses gmentes anlangt, so finden wir in ihm gewisse Formen, welche fort als in Umwandlung begriffene Blutkörper sich kennzeichnen. e grösseren Körner haben eine Kugelgestalt und ebenso manche r kleineren, doch finden sich unter den letzteren auch eckige Gede. Die Farbe ist an den gehärteten Präparaten eine vorwiegend imutzig-grüne mit einer leichten Nuance von Gelb. Am frischen ject tritt der gelbe Ton stärker hervor und das Pigment gleicht nn mehr den Pigmentkörnern der grossen Pulpazellen der Milz, lche letztere noch etwas stärker gelb oder rothgelb gefärbt sind.

Eisengehalt konnte ich nicht an denselben nachweisen, Schwefelmonium veränderte die Farbe nicht. Auch Blutlaugensalz und

Salzsäure liessen jedenfalls die meisten Pigmentkörner unverändert, hie und da traten wohl blaue Körner auf, indessen konnte ich nicht darüber ins Klare kommen, ob dieses Pigmentkörner gewesen waren. Natronlauge und Salpetersäure zerstören ihre Farbe rasch, Schwefelsäure und Salzsäure langsamer; doch sind sie auch in letzteren binnen 24 Stunden sehr stark abgeblasst. Wir haben also in den Darmfollikeln des Kaninchens ganz ähnliche Verhältnisse, wie in der Milzpulpa: 1. zwei Formen von Zellen, gewöhnliche Lymphkörper und grosse protoplasmareiche Zellen mit grossem hellem Kern, und 2. in mancher dieser Zellen constant Pigment, das ebenso wie das der Milz auf das Blut zurückzuführen ist, wie sich namentlich aus dem Folgenden ergiebt.

Ich habe nämlich die Darmfollikel von Kaninchen untersucht, bei denen infolge von Intoxication rothe Blutkörper zerstört waren. Die Experimente sind folgende.

Versuch 1.

Einem Kaninchen wurden 15 ccm Ochsengalle unter die Haut gespritzt, die darauf folgenden 4 Tage noch je 5 ccm. Schon nach der zweiten Injection bekam das Thier Diarrhoe, welche die folgenden 3 Tage anhielt; dann wurde das Thier getödtet. Die Section des Digestionstractus ergab: Die Peyer'schen Plaques sehr prominent, von ziemlich dicht stehenden gelben trüben Pünktchen durchsetzt; hier und da sieht man einzelne rothe Pünktchen. An der Oberfläche einer Peyer'schen Plaque des Cöcum ein wenig prominirende gelbe Flecke, die als Auflagerungen erscheinen. In dem Fundus des Magens einige flache Vertiefungen von schwarz-gelber Farbe, theils punkt- und strichförmig, theils rundlich-oval, nicht über 3 mm im Durchmesser.

Versuch 2.

Einem Kaninchen wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zu je 10 ccm Ochsengalle unter die Haut gespritzt, zum letzten Mal um 12 h.; um 3 h. starb das Thier. Die Section des Digestionstractus ergab Folgendes: Die Peyer'schen Plaques prominent, mit gelben trüben Pünktchen durchsetzt; hier und da sieht man auch einzelne schwarze Pünktchen. In der Magenwand gelbe, etwas vertiefte Flecken, im Dickdarm ebenfalls gelbe Flecken, die zum Theil vertieft sind.

Versuch 3.

Einem Kaninchen wurden während 4 aufeinanderfolgenden Tagen zu je 5 ccm Ochsengalle unter die Haut gespritzt. Nach der letzten Injection bekam das Thier Diarrhoe, den darauffolgenden Tag wurde es getödtet. Die Section des Digestionstractus ergab im Darm das Gleiche wie in Versuch 1. Im Magen keine Veränderung.

Versuch 4.

Einem Kaninchen wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zu je 10 ccm Ochsengalle unter die Haut gespritzt. Den Tag nach der letzten Injection bekam das Thier Diarrhoe und starb nach 2 Tagen. Gleiches Sectionsergebniss wie in Versuch 3.

Wenn wir von den oberflächlichen Nekrosen absehen, die nach subcutaner Injection von Galle auftraten, war der mikroskopische Befund bei allen diesen Thieren der gleiche. Die Pigmentzellen sind in den Follikeln in hohem Maasse vermehrt. Auf die Nekrosen gehe ich nicht weiter ein, sie sind für den Zweck der vorliegenden Arbeit von keiner Bedeutung. Bei der mikroskopischen Untersuchung waren sie natürlich von Pilzen durchsetzt, die aber nicht in das angrenzende normale Gewebe eindrangen.

Während normal nur einzelne Gruppen von Pigmentzellen in der Peripherie der Follikelbasis sich finden, von den peripheren Lymphbahnen durch einen schmalen Saum nicht pigmentirter Zellen getrennt, finden sich jetzt nicht nur an der gleichen Stelle zahlreichere grössere Gruppen, sondern auch im übrigen Follikel findet sich eine grosse Zahl von Pigmentzellen, die entweder gleichmässig zerstreut das Innere des Follikels durchsetzen, oder in besonders charakteristischer Weise dicht an der Peripherie des Follikels, nach aussen von den erwähnten Gruppen in der nächsten Nähe der Lymphbahnen eine continuirliche Reihe bilden, also an einer Stelle, wo normal keine Pigmentzellen sich finden; schon bei schwacher Vergrösserung ist infolge dessen der Follikel von einem deutlich sichtbaren dunkleren Ring umgeben. Dieser Unterschied in der Vertheilung der Pigmentzellen tritt am deutlichsten an senkrechten Schnitten der Darmwand hervor, denn normal finden sich im oberen, freien Theil des Follikels gar keine oder sehr wenig Pigmentzellen. Jetzt dagegen findet sich auch hier, direct unter dem Cylinderepithel, die continuirliche Reihe von Pigmentzellen und im Innern zerstreut eine grössere Zahl von solchen. Manchmal kommt es sogar vor, dass vorzugsweise dieser freie Theil des Follikels Pigmentzellen enthält, während in der tieferen, grösseren Hälfte nur wenige sich finden. Die Formen des Pigmentes sind die gleichen, wie normal, die Farbe scheint intensiver, besonders tritt die grüne Farbe schärfer hervor. Die chemischen Reactionen sind denen des normalen gleich. Wie man hieraus ersieht, verhält sich auch in pathologischer Beziehung der Follikel des Darms ähnlich der Milzpulpa.

Um die Beziehungen zu den im Blut kreisenden körperlichen Elementen noch weiter festzustellen, habe ich die schon von vielen

Seiten gemachten Versuche mit Injection von Zinnober in die Blutbahn wiederholt.

Zwei Kaninchen wurden am 6. Tage nach Injection einer grossen Zinnobermenge in die Vena jugularis getödtet. Die Milz war in beiden Fällen von stark zinnoberrother Farbe, bei einem konnte man auch an Lunge und Leber mit blossem Auge die Farbe des Zinnobers erkennen. In beiden Versuchen liess sich Zinnober in den Follikeln nachweisen, und zwar war auch hier keine Vorliebe des Fremdkörpers für eine bestimmte Peyer'sche Plaque zu erkennen. Die Zinnoberkörnchen, bei auffallendem Licht leicht an ihrer rothen Farbe zu erkennen, lagen in der ganzen Dicke des Schnittes derselben, waren also nicht zufällig bei der Präparation hinaufgekommen. Sie scheinen mir vorzugsweise frei zu liegen, nicht in Zellen eingeschlossen. An manchen Stellen war ziemlich viel Zinnober, an anderen dagegen war er spärlich; seine Vertheilung entspricht am meisten der der normalen Pigmentzellen, er findet sich sowohl in den Gruppen derselben, wie auch zerstreut durch den übrigen Theil des Follikels.

Es steht dieses Resultat in einem Gegensatz zu den Angaben, welche Hoffmann und Langerhans[1]) in ihrer bekannten Arbeit machen, sie vermissten nämlich in den Follikeln den Zinnober. Es dürfte sich dieses daraus erklären, dass ich in diesen beiden Versuchen eine grosse Menge von Zinnober injicirte; bei zwei anderen Kaninchen, welche eine geringere Zinnobermenge erhielten, suchte ich auch vergeblich danach.

II. Aufnahme von Fremdkörpern aus dem Darm.

In allen meinen Versuchen, sowie auch an normalen Thieren, habe ich reichlich Gelegenheit gehabt, die Angaben von Bizzozero und Ribbert über das Vorkommen von Pilzen in den Plaques des Processus vermiformis und Sacculus rotundus zu bestätigen. Ich begnüge mich damit, nur die Differenzen zu besprechen, welche in den Angaben der beiden Autoren sich finden. Nach Ribbert liegt der grösste Theil der Spaltpilze zwischen den Zellen frei; ferner findet er sie in kleinen rundlichen Haufen angeordnet, welche den Lymphkörpern entsprechen, in der Tiefe der Follikel aber auch in grossen Haufen, die nach ihm aus kleineren Gruppen zusammengesetzt sind und mehrere schwach gefärbte Kerne enthalten. Nach Bizzozero dagegen liegt nur ein kleinerer Theil zwischen den Zellen, der grösste Theil dagegen in Zellen; die letzteren sind nicht die ge-

1) Virchow's Archiv. 48. Bd. S. 318.

wöhnlichen Lymphkörper, „es sind vielmehr Elemente von 10—20 μ Durchmesser, ovaler oder häufiger unregelmässig polyedrischer Form, mit einem feinkörnigen Protoplasma und einem runden oder ovalen, scharfbegrenzten Kern, welcher 5—6 μ misst und 1—2 oder 3 Kernkörperchen enthält". Die Wanderung durch das Epithel lässt Bizzozero zwischen den Epithelzellen vor sich gehen, aber ohne Betheiligung von Leukocyten, während nach Ribbert die Pilze direct durch das Protoplasma der Epithelzellen wandern. Auch ich finde die Mehrzahl der Pilze in Zellen eingeschlossen, nur die kleinere Hälfte liegt frei zwischen denselben. Die zelligen Elemente, welche Pilze enthalten, entsprechen vollständig denen der Pigmentzellen, es sind zum Theil die gewöhnlichen Lymphkörper, zum Theil, wie Bizzozero ganz richtig sagt, die grossen protoplasmareichen Zellen, doch nicht ausschliesslich die letzteren (Bizzozero), noch ausschliesslich die Lymphkörper (wie Ribbert anzunehmen scheint). Die Vertheilung der pilzführenden Zellen unterscheidet sich von derjenigen der normalen Pigmentzellen dadurch, dass die letzteren Gruppen nicht an die Peripherie sich halten, sondern mit Vorliebe im Centrum sich finden. Diese Haufen sind vielfach von grossem Umfange. Ausserdem finden sie sich zerstreut, doch gerade an der Peripherie am wenigsten. Viele der Zellen enthalten zugleich neben Pigment auch Pilze, bald das Eine, bald das Andere in vorwiegender Zahl; andere Zellen enthalten nur Pilze, wieder andere nur Pigment. In dem Epithel habe ich nur selten Pilze gesehen und gehe daher auf die diesbezüglichen Differenzen zwischen Bizzozero und Ribbert nicht ein.

Um die Aufnahme von kleinsten körperlichen Bestandtheilen aus dem Darmlumen in die Darmfollikel festzustellen, habe ich weiterhin mehrere Experimente gemacht, bei welchen ich dem Futter von Kaninchen feinkörnige Farbstoffe beimischte. Während die Schicksale der Farbstoffe, die in die Blutbahn injicirt wurden, von zahlreichen Forschern studirt wurden, sind meines Wissens Fütterungsversuche dieser Art nicht gemacht worden. Meine Versuche sind zwar wenig zahlreich, 5 Thiere gingen mir infolge von Enteritis zu Grunde, so dass ich nur über 4 gelungene Versuche disponire; indessen sind die Resultate derselben völlig übereinstimmend.

Die Erfolge, die ich erzielte, waren in den 4 Fällen durchaus positive. Ich wandte an Zinnober, Carmin, Indigo, Tusche; sie wurden entweder in feingepulvertem Zustand (Zinnober, Carmin), oder in feinster Aufschlemmung (Indigo, Tusche) dem Futter beigemischt. Zinnober und Indigo erwiesen sich untauglich; das mit

Indigo vermengte Futter wurde von Kaninchen nicht angerührt, mit Zinnober fütterte ich 3 Thiere; über die Menge desselben gebe ich nichts an, da doch viel Zinnober dabei verloren ging. Eins dieser Thiere starb schon am 3. Tag, ein zweites am 5. Tag, beide gingen an ausgesprochener Entzündung des Darms und Magens zu Grunde mit partiellen Nekrosen, besonders im Magen. Ein drittes Kaninchen erhielt 4 Tage zinnoberhaltiges Futter, dann wurde ihm tuschehaltiges Futter gereicht, indessen es starb am 9. Tage ebenfalls infolge ausgedehnten Intestinalkatarrhs, ohne dass Tusche in die Darmfollikel eingedrungen war.

Mit Carmin fütterte ich 4 Kaninchen, indessen auch von diesen gingen zwei am 8. Tage zu Grunde, ebenfalls an intensivem Darmkatarrh; die mikroskopische Untersuchung ergab auch hier, dass kein Carmin von der Darmwand aufgenommen war. Die zwei anderen Thiere dagegen ertrugen die Carminfütterung 18 Tage, ohne dass dieses ungünstig auf ihren Ernährungszustand einwirkte, ohne dass Darmkatarrh auftrat; sie wurden am 18. Tage getödtet. In beiden Fällen war die ganze Schleimhaut des Intestinaltractus diffus hellroth gefärbt, ohne dass mikroskopisch eine Veränderung zu erkennen war; ferner waren sämmtliche Peyer'schen Plaques deutlich roth pigmentirt, nicht blos diejenigen des Processus vermiformis und Sacculus rotundus.

Letztere waren in einem Fall stärker, in dem anderen dagegen schwächer pigmentirt, als die übrigen. Die Pigmentirung war keine gleichmässige, sondern punkt- und strichförmig, in unregelmässigen Abständen. Wie die mikroskopische Untersuchung zeigte, war hier das Pigment in die Drüsen und namentlich in die Spalte eingedrungen, welche den freien Theil des Follikels umgiebt; nur dieses noch freie Pigment verursachte die rothe Punktirung und Strichelung.

Indessen schon ein Durchschnitt zeigt dem blossen Auge, dass Carmin auch in grossen Mengen in den Follikeln selbst sich findet, und zwar deutlich in zwei sichtbaren Flecken; der eine, von länglicher Form, entspricht der freien kegelförmigen Spitze der Follikel und ist dementsprechend senkrecht gestellt, der andere Fleck liegt an der Basis und ist rundlich oder auch länglich und dann quer gestellt; der mittlere Theil der Follikel zeigt für das blosse Auge keine rothe Farbe. Ganz gleiche Resultate erhielt ich bei zwei Kaninchen, welche mit Tusche gefüttert wurden; drei Wochen nach Beginn der Fütterung wurden sie getödtet. Das Gleiche, was ich für die Carminkaninchen beschrieb, wiederholt sich hier auf Ober- und Schnittfläche sämmtlicher Peyer'schen Plaques, nur dass die Flecken

natürlich schwarz waren und auch erheblich kleiner. War hier wirklich weniger Tusche resorbirt worden? Von vornherein ist dieses nicht wahrscheinlich, denn die Tusche war ungleich feiner vertheilt, als das in dem trockenen Zustand pulverisirte Carmin; man sollte von vornherein erwarten, dass, von den chemischen Verhältnissen abgesehen, die feinst vertheilte Substanz in grösserer Menge aufgenommen wurde. Da die aufgenommenen Carminkörner zum grossen Theil gröber waren, als die Tuschekörner, so wird man die Möglichkeit zugeben, dass trotz der verschiedenen Grösse der Flecke mehr Körner von Tusche, als solche von Carmin im Follikelgewebe sich vorfinden. Die mikroskopische Untersuchung ergab bei allen 4 Thieren die gleichen Resultate, welche in manchen Beziehungen von denen abweichen, die wir bei den pigment- und pilzführenden Zellen constatirten. Es betrifft dieses nicht die Form, sondern die Vertheilung der Zellen. Der grösste Theil des Carmins liegt jedenfalls in Zellen, nur ein kleinerer Theil frei. Es lässt sich hinsichtlich des letzteren nicht feststellen, dass er etwa an dem freien Kegel des Follikels reichlicher sich fände, wie in der Basis. Was die Form der Zellen anlangt, so gehört die Mehrzahl derselben zu den protoplasmareichen Zellen, die Minderzahl stellen gewöhnliche kleine Lymphkörper dar. Das Carmin findet sich in ihnen nicht nur in Form von kleinsten oder auch grösseren eckigen Körnchen, sondern hie und da ist das Protoplasma der Zellen diffus hellroth gefärbt, das Carmin also in demselben aufgelöst, oder es finden sich auch grosse, runde Pigmentklumpen, die dem stark mit Carmin gefärbtem Kerne entsprechen. Ist der Kern nicht durch Carmin roth, so nimmt er andere Farbstoffe (Gentianaviolett) zwar etwas, aber doch nur schwach an. Es leiden also die Zellen durch die Aufnahme dieses Farbstoffs, sie sterben schliesslich ab und erst dann scheint das Carmin diffus Protoplasma und besonders Kern zu imbibiren. Diese Imbibitionen fehlen natürlich bei Tusche. Wir dürfen daher wohl auch annehmen, dass das Carmin wirklich in Form von Körnern resorbirt wird und nicht in gelöster Form, um nachträglich in den Follikeln auszufallen. Die Carminzellen liegen an den oben erwähnten beiden Stellen sehr dicht, besonders gilt dieses von den grossen Zellen. Dabei erhält man den Eindruck, dass der Bau des Follikels an dieser Stelle lockerer ist. Jedenfalls sind in seiner Zusammensetzung Veränderungen vorgegangen, denn eine so grosse Zahl von grossen Zellen findet man unter anderen Verhältnissen nicht: die grossen Zellen sind entschieden vermehrt. Es entsprechen die makroskopisch sichtbaren rothen Flecke den centralen Theilen der Follikel-

basis und des Follikelkegels; hier findet sich die grosse Masse der Carminzellen. In den übrigen Theilen des Follikels, d. h. also in seiner Mitte, sowie in der Peripherie von Kegel und Basis sind sie nur in geringer Zahl vereinzelt vorhanden. Es gleicht also die Vertheilung der Carminzellen derjenigen der Pilzzellen, nur mit dem Unterschiede, dass die Pilzzellen weniger zahlreich sind. Die Pigmentzellen dagegen, welche ihre fremden Einschlüsse vom Blute aus erhalten, sind mehr auf die Peripherie des Follikels beschränkt. So begreift es sich leicht, dass man Gruppen von Blutpigmentzellen sieht, welche kein Carmin enthalten, da die meisten Carminzellen auch kein Pigment führen. Wo indessen die Gruppen der Blutpigmentzellen und Carminzellen zusammenstossen und die eine in das Gebiet der andern übergreift, da findet man natürlicherweise auch Zellen, welche beide Farbstoffe enthalten.

Carmin und Tusche finden sich ferner auch im Epithel nicht gleichmässig vertheilt, sondern immer in kleinen Zellcomplexen; 6, 8—10 nebeneinanderstehende Cylinderzellen scheinen Carmin zu führen, vorzugsweise finden sich solche Complexe an den Kuppen der Follikel, weniger an den seitlichen Flächen. Das Carmin findet sich im Epithel in verschiedener Weise angeordnet, indem es bald an der Basis, bald an der freien Fläche, oder in der Mitte der Zelle zu liegen scheint. In anderen Fällen bilden die Körnchen Längsreihen, die zu mehreren nebeneinander gestellt sind und der Zellaxe parallel laufen; ob diese Körnchen zwischen oder in den Zellen liegen, kann ich nicht entscheiden. Die Schwierigkeiten sind, wie auch Ribbert hervorhebt, hier sehr bedeutend und können nur an ganz feinen Querschnitten durch das Epithel gehoben werden; solche habe ich nicht erhalten. Ich bemerke nur, dass ich ebenso wie Ribbert bei den Bacterien den Eindruck erhalten habe, dass die Carminkörnchen in den Zellen selbst liegen. Bizzozero spricht nur die Vermuthung aus, dass die Pilze zwischen dem Epithel durchwandern und den gleichen Weg benutzen, wie die Wanderzellen, ohne dieselbe auf Beobachtungen zu stützen. Eine Beziehung zu den Wanderzellen, die ich in einem Fall auch in besonders grosser Zahl, sonst nur vereinzelt fand, habe ich beim Kaninchen bei Carmin und Tusche ebensowenig gesehen, wie die genannten Forscher bei den Pilzen.

Ich fasse die Resultate meiner Arbeit in folgenden Sätzen zusammen:

1. In den Peyer'schen Plaques des Kaninchens finden sich normalerweise constant Zellen mit Blutpigment in Gruppen, welche be-

sonders an der Basis des Follikels in der Nähe der umgebenden Lymphbahnen sich finden.

2. Diese Zellen treten in grosser Zahl auf, wenn man durch toxische Mittel die Blutkörper zerstört hat; sie sind dabei zum Theil gleichmässig durch den Follikel vertheilt, zum Theil bilden sie an der Peripherie desselben einen continuirlichen Ring.

3. Bei Injection von Zinnober in die Venen findet man bei Anwendung grosser Mengen ebenfalls Zinnober in den Follikeln in ähnlicher Anordnung.

4. Carmin und Tusche dem Futter beigemengt wird von den Follikeln sämmtlicher Peyer'schen Plaques des Kaninchens in grosser Menge aufgenommen. Die Wanderung der Körner erfolgt im Epithel ohne Betheiligung von Wanderzellen, entweder zwischen oder, wie mir wahrscheinlicher scheint, in den Cylinderzellen. In den Follikeln findet man die Farbstoffe theils frei, zum grössten Theil in Zellen eingeschlossen, in Lympfkörpern und namentlich in grossen protoplasmareichen Zellen. Diese Zellen finden sich in zwei grossen Gruppen: die eine in der Kuppe des Follikels, die andere in der Basis.

5. Das Carmin wird von dem Protoplasma der Zelle aufgelöst und färbt den Kern sehr intensiv.

6. Ein Kaninchen, das infolge 4 tägiger Fütterung mit Zinnober Darmkatarrh bekam und dann noch 4 Tage Tusche erhielt, zeigte keine Resorption des Farbstoffs. Ebenso 2 Kaninchen, welche nach 8 tägiger Fütterung mit Carmin an Enteritis starben.

X.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

23. Ueber örtlich secretionshemmende und secretionsbefördernde Wirkung.

Von

Privatdocent Dr. Emil Schütz.

Die Pharmakologie verzeichnet eine stattliche Zahl von Stoffen, von denen theils erwiesen ist, theils mit mehr oder weniger Berechtigung angenommen wird, dass sie auf die Absonderung der Drüsen Einfluss zu nehmen vermögen. Von diesen Stoffen wirkt ein Theil derart, dass sie, wie immer einverleibt, ihre Secretionswirkung entfalten, während ein anderer Theil nur eine rein örtliche auf die Anwendungsstelle beschränkte Wirkung hervorruft. Secretionswirkungen der ersteren Art, als Theilerscheinungen einer Allgemeinwirkung, wie sie z. B. den Stoffen der Gruppe des Atropins, Muscarins, Coniins, den Brechmitteln u. s. w. zukommen, fallen nicht in den Bereich der nachstehend mitzutheilenden Untersuchungen.

Die örtlichen Secretionswirkungen können als Verminderung oder als Vermehrung der Drüsensecretion zu Tage treten. Eine örtlich absonderungshemmende Wirkung wird seit Alters her den sogenannten Adstringentien, eine örtlich secretionsbefördernde Wirkung einer Anzahl von Reizstoffen, worunter auch Abführmitteln verschiedener Art, zugeschrieben.

Vielfach, ja für die meisten Fälle, stützt sich jedoch diese Annahme nicht auf Versuchsergebnisse, sondern auf die klinische Beobachtung, welche in diesem Falle, auch abgesehen von den unvermeidlichen Irrthümern, denen die therapeutische Erfahrung unterworfen ist, darum kein endgültiges Urtheil gestattet, weil der Begriff der Secretion von ganz verschiedenen Gesichtspunkten aufgefasst werden kann.

Während die Physiologie bei dem Wort Secretion nur an die Thätigkeit präformirter, für Secretbildung speciell eingerichteter Apparate — der Drüsen — denkt, hat es der Kliniker bei seinen therapeu-

chen Versuchen zumeist mit einer pathologischen, sogenannten entndlichen Secretion zu thun, welche, wie jede granulirende Fläche igt, nicht an die Anwesenheit von Drüsenapparaten gebunden sein uss und besser wohl als Transsudation, Exsudation, Emigration s. w. von echter Secretion stets getrennt werden sollte.

Ob bei Entzündung von Drüsen und drüsenreichen Geweben, wie n Schleimhäuten, überhaupt eine echte Hypersecretion zu Stande mmt, bedarf näherer Feststellung. Der Mechanismus einer echten cretion und der entzündlichen Exsudation ist ein so wesentlich rschiedener, dass sich ohne Weiteres die Annahme verbietet, als ein Stoff, welcher die Drüsensecretion beeinträchtigt, auch die tzündliche Exsudation mässigen müsse und umgekehrt.

Aehnliche Erwägungen gelten auch in Betreff der als secretionsregend anerkannten Stoffe, z. B. einer Anzahl der Abführmittel. ich hier ist aus der therapeutischen Erfahrung nicht sofort zu entheiden, ob es sich um gesteigerte echte Secretion oder pathologische ntzündliche" Reizung handelt. Mit Hinblick auf diese Unklarheit r klinischen Erfahrung habe ich im Nachstehenden zahlreiche Subinzen in Betreff ihrer Secretionswirkung genauer untersucht, darunter ch solche, bezüglich deren die allgemeine Meinung nach therapeuchen Erfahrungen bereits entschieden zu haben scheint. Ich habe en die echte, bisher nicht untersuchte Drüsenwirkung dieser Stoffe Auge gehabt.

I. Versuchsanordnung.

Für das Studium der örtlichen Drüsenwirkung kann kaum ein bject günstiger sein als die Haut des Frosches, einmal weil ihr Bau, wie die functionelle Aenderung ihrer Drüsen seit Ascherson[1]), mentlich durch die eingehenden Untersuchungen von Engelmann[2]), tricker und Spina[3]), Biedermann[4]) und in jüngster Zeit von Drasch[5]) genau bekannt ist, weil ferner die ziemlich trockene eschaffenheit der Hautfläche schon makroskopisch das Austreten des rüsensecretes an die Oberfläche in Form kleinster Tröpfchen zu erennen gestattet, Verhältnisse, die in gleicher Zugänglichkeit an anren drüsenreichen Flächen, z. B. den Schleimhäuten, nicht oder doch inder bequem anzutreffen sind. Dazu kommt, dass die Möglichkeit, nen grossen Theil der Versuche an dem zugänglichsten Versuchs-

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1840. S. 15.
2) Pflüger's Archiv. V. Bd. S. 498.
3) Wiener Akademieberichte 1879. LXXX. Bd. 3. Abth. S. 95.
4) Ebenda. 1886. XCIV. Bd. 3. Abth.
5) Arch. f. Phys. 1889. S. 96.

thier, dem Frosch, auszuführen, sowie hier den Einfluss des Nervensystems und der Circulation je nach Bedarf ausschalten zu können, dem Gange der Untersuchung sehr zu Statten kam.

Für gewöhnlich verfuhr ich folgendermaassen: Der Frosch wurde in Rückenlage gefesselt, die Haut von Brust und Unterleib sorgfältig getrocknet, hierauf eine Lösung der zu prüfenden Substanz auf eine Brusthälfte mit dem Pinsel aufgetragen. Nach einer bestimmten Zeit — in der Regel nach 10 Minuten — wurde die ganze Brustfläche mit destillirtem Wasser abgespült, mit Filterpapier sorgfältig abgetrocknet und nun der noch immer gefesselte Frosch in eine feuchte Kammer gebracht. Hierbei wurde natürlich dafür Sorge getragen, dass nicht etwa die zu untersuchende Fläche durch herabrinnendes Hautsecret benetzt werde. Die Secretion tritt auf der intacten Haut oder nach Anwendung von secretionsbefördernden Stoffen zunächst in Form feinster Tröpfchen auf, so dass die Fläche erst wie behaucht, dann fein bethaut erscheint. Allmählich werden die Tröpfchen grösser und fliessen endlich zu einer mehr oder minder reichlichen Flüssigkeitsschicht zusammen. Die Unterschiede in der Quantität des Secretes an beiden Brusthälften lassen sich sehr leicht erkennen, da es sich hier um zwei breite, unmittelbar in einander übergehende, in derselben Ebene gelegenen Hautflächen handelt, in denen man namentlich, wenn man sie gegen Licht betrachtet, schon sehr geringe Unterschiede deutlich wahrnehmen kann. In besonderen Fällen, wo es galt, Einfluss von Nerven und Circulation in Untersuchung zu ziehen, nahm ich die Application an den Unterschenkeln vor, wo allerdings feinere Unterschiede weniger deutlich wahrgenommen werden können.

Besonders bemerken muss ich noch, dass nicht jeder Frosch für die erwähnten Versuche sich eignet. Am tauglichsten hierzu sind R. temporariae, schon wegen ihres Reichthums an Drüsen und der geringen Pigmentirung der Brusthaut. Aber auch unter diesen findet man häufig genug Individuen, die in der feuchten Kammer entweder gar nicht oder nur sehr schwach oder erst nach stundenlangem Verweilen Secretion zeigen. Derartigem Verhalten begegnet man öfter bei Winter-, ganz besonders aber bei Frühjahrsfröschen. Am geeignetsten erwiesen sich frisch eingefangene Sommerfrösche, die in der Regel prompt und reichlich secerniren. In jedem Falle ist es rathsam, vor der Application des Stoffes sich überhaupt zu überzeugen, ob der betreffende Frosch in der feuchten Kammer entsprechend secernirt. Wie sich aus den mitzutheilenden Versuchen ergiebt, kann man bei Verwendung eines secretionshemmenden Stoffes, wenn der Frosch auf der normalen Seite nicht genügend rasch oder reichlich secernirt, die Secretion künstlich steigern oder beschleunigen, um dadurch den Unterschied im Verhalten beider Brusthälften augenfälliger zu machen, indem man einen Tropfen Senföl in die Kammer bringt, dessen Dämpfe in der Regel massenhafte Secretion hervorrufen.

Die an der Froschhaut erhaltenen Resultate wurden, soweit es sich um secretionbeschränkende Stoffe handelt, sodann an echten Schleimhäuten weiter geprüft. Hierbei erwies sich die Gaumenschleimhaut des Frosches, noch besser aber die Froschzunge als geeignetes

rsuchsobject. Die Art der Anwendung war hierbei im Ganzen selbe, wie an der Froschhaut. Ein Theil der Schleimhaut wurde, lem die Mundhöhle durch entsprechende Fixation des Ober- und terkiefers offen gehalten ward, mit der zu untersuchenden Lösung strichen und sein Verhalten mit dem nicht bestrichenen Nachbarzirke verglichen. Ein Einbringen des Thieres in die feuchte Kamr ist hierbei nicht nothwendig. Auch an der Zungenschleimhaut s Hundes, sowie an der Bindehaut desselben habe ich eine kleine zahl von Versuchen ausgeführt. Sie boten für die mich zunächst schäftigende Frage nichts principiell Neues gegenüber dem am osche Festgestellten.

II. Die örtliche secretionshemmende Wirkung.

Die Stoffe, welche sich in diesem Sinne als wirksam erwiesen, hören zu der altbekannten Gruppe der „Adstringentia“. Ich unterchte vor Allem jene, welche als für diese Gruppe typisch gelten, e Tannin, salpetersaures Silber, Alaun, essigsaures ei, schwefelsaures Zink. Ich habe aber dann zahlreiche dere Stoffe, welche ähnlich wie diese eine eiweissfällende Wirng entfalten, herangezogen und übereinstimmend gefunden, dass t ausnahmslos jene Stoffe, welche bei niederer Concentration auf weisskörper überhaupt oder auch nur auf Globuline eine fällende irkung ausüben, z. B. verdünnte Mineralsäuren, eine mehr oder nder ausgesprochene Secretionshemmung bewirken.

Es sind dies ausser den oben genannten Stoffen: schwefelures Kupfer, essigsaures Kupfer (10 Proc.), Eisenchlorid, uecksilberchlorid, basisch essigsaures Blei, Zinklorid (1 Proc.), Zinkacetat (10 Proc.), Zinnchlorid, hwefelsaures Nickel, Kobaltchlorür, schwefelsaures anganoxydul, Chlorcadmium, basisch salpetersaures ismuth (in Substanz), Platinchlorid, saures Kaliphosphat 0 Proc.), Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure (3 Proc.), rsäure (4 Proc.), Essigsäure, Ameisensäure, Weinsäure.

Für einzelne Stoffe habe ich die Grenze der Wirksamkeit geuer bestimmt, worüber die weiter unten mitgetheilte Tabelle fschluss giebt. Es besteht kein Zweifel, dass noch andere Körr und andere Salze der schweren Metalle mit anorganischen und deren starken Säuren eine analoge Wirksamkeit entfalten. Eine snahme stellen Chromalaun und Pikrinsäure dar, welche offe zwar in relativ verdünnter Lösung eiweissfällend keine Se-

cretionsverminderung (wenigstens unter den sonst eingehaltenen Versuchsbedingungen) veranlassen, ferner Chlorcalcium und Chlorbaryum, welche, obgleich sie in verdünnter Lösung keine eiweissfällende Kraft besitzen, deutlich secretionshemmend wirken.

Zahlreiche sonst untersuchte Stoffe erwiesen sich als secretionbefördernd, andere wieder als indifferent. Sie werden im nächsten Abschnitt des Näheren angeführt. Erwähnt sei nur, dass destillirtes Wasser und verdünnter Alkohol, sowie mechanische Reizung, wie sie mit dem Auftragen der Substanzen verknüpft ist, sich als ganz unwirksam erwiesen.

Eine Anzahl der angeführten Substanzen, und zwar insbesondere solche, die in therapeutischer Beziehung häufig angewendet zu werden pflegen, habe ich in verschiedenen Concentrationen untersucht; es geschah dies aus dem Grunde, weil an die Möglichkeit gedacht werden musste, dass verschiedene Concentrationen eines und desselben Mittels verschiedene Resultate liefern konnten, sodann aber auch, um das Minimum der Concentration festzustellen, bei welchem eine Wirksamkeit der betreffenden Substanzen eben noch zu Tage trat. — Ich bemerke hier gleich, dass ich in der That bei einzelnen Substanzen eine scheinbar entgegengesetzte Wirkung stärkerer und schwächerer Concentrationsgrade nachweisen konnte. So riefen Phenol und Salicylsäure in gesättigter wässriger Lösung (also 5, bezw. 1/3 proc.) Steigerung der Secretion an den Applicationsstellen hervor; wurden sie jedoch in Substanz aufgetragen, so blieb die Secretion nachher an dieser Stelle aus.

Von den Versuchen, bei denen es sich um Bestimmung der niedersten Concentrationsgrenze, welche noch secretionshemmend wirkt, handelte, führe ich einige nachstehend beispielshalber ausführlich an; die übrigen Resultate fasse ich dann tabellarisch zusammen.

Tannin.

Versuch 1. Von einer 10 proc. Lösung wird einem vorher abgetrockneten Frosche auf die rechte Brusthälfte aufgetragen. Nach 5 Minuten wird die Brust mit Wasser sorgfältig abgespült, mit Filtrirpapier vollständig getrocknet und nun der Frosch in die feuchte Kammer gebracht. Nach ganz kurzer Zeit (wenigen Secunden) tritt links Secretion auf, während die rechte Brusthälfte trocken bleibt. Das gleiche Verhältniss ist noch nach 7 Stunden zu beobachten. Nach Ablauf dieser Zeit wird der Frosch abgebunden und in Wasser gesetzt. Am nächsten Tage zeigt derselbe, wieder aufs Bret gespannt, abgetrocknet und in die feuchte Kammer gebracht, lebhafte Secretion links, während die rechte Brusthälfte trocken bleibt. Nach 48 Stunden ist ein Unterschied zwischen beiden Brusthälften nicht mehr erkennbar.

Versuch 2. 5 proc. Lösung. Application auf der linken Brusthälfte; das Uebrige wie in Versuch 1. Erst nach 30 Minuten beobachtet man in der feuchten Kammer Secretion; dieselbe bleibt auf der linken Brusthälfte aus, ist sonst überall vorhanden. Das gleiche Verhalten nach weiteren 25 Minuten; 10 Minuten später tritt auch links schwache Secretion auf, doch ist dieselbe auch nach 1 Stunde deutlich schwächer als rechts.

Versuch 3. 5 proc. Lösung. Application links, 2 Minuten lang, dann Abspülung, Abtrocknung. Secretion tritt in der feuchten Kammer rechts nach 2 Minuten auf, links keine Secretion. Das gleiche Verhalten nach 20 Minuten; erst nach Ablauf von nahezu 45 Minuten tritt auch links Secret auf, das jedoch weit weniger reichlich ist als rechts.

Versuch 4. 2 proc. Lösung. Application links. Nach 10 Minuten Abspülen, Abtrocknung. In der feuchten Kammer beginnt nach 20 Minuten rechts Secretion, links fehlt sie. Erst nach 2 Stunden beginnt auch links Secretion, doch ist selbst nach 4 Stunden noch links das Secret viel spärlicher als rechts.

Versuch 5. 1 proc. Lösung rechts applicirt. Dauer der Einwirkung 2 Minuten. In der feuchten Kammer nach wenigen Minuten beiderseits Secret, aber links deutlich stärker als rechts; doch hält dieser Unterschied nicht lange an, da bald auch rechts lebhafte Secretion eintritt.

Versuch 6. 1 proc. Lösung, 10 Minuten lang rechts einwirkend. Nach kurzer Zeit tritt links Secretion auf, nach 10 Minuten beginnt auch die rechte Hälfte zu secerniren, jedoch bedeutend schwächer als links; dasselbe Verhältniss ist auch nach 2 Stunden zu beobachten.

Versuch 7. 0,5 proc. Lösung links aufgetragen, nach 10 Minuten abgespült, getrocknet; in der feuchten Kammer beginnt nach 15 Minuten beiderseits Secretion. Diese ist links entschieden schwächer. Nach weiteren 10 Minuten kein deutlicher Unterschied zwischen links und rechts bemerkbar.

Versuch 8. 0,25 proc. Lösung; rechts Application 10 Minuten lang; links tritt sofort, rechts erst nach 15 Minuten Secretion auf, die aber noch nach 1 Stunde gegen links an Stärke zurückbleibt.

Versuch 9 u. 10. Versuche mit 0,1 proc. und 0,05 proc. Lösung ergeben (bei 10 Minuten langer Dauer der Einwirkung des Tannins) dasselbe Resultat wie Versuch 8.

Versuch 11. Bei Anwendung von 0,025 proc. Lösung ist kein Unterschied in der Secretion beider Hälften mehr wahrnehmbar.

Ganz in derselben Weise waren auch die Untersuchungen der übrigen in verschiedenen Concentrationen geprüften Substanzen vorgenommen worden. Die Wirkung war um so intensiver und anhaltender, je länger die Einwirkung des Mittels dauerte. Die Resultate sind in folgender Tabelle angeführt; die nebenstehenden Zahlen bedeuten die niederste Concentration (auf wasserfreie Substanz berechnet), die sich bei 10 Minuten langer Einwirkung eben noch als wirksam erwies.

Tabelle I.

Tannin	0,05	Proc.
Alaun	0,06	=
Sublimat	0,1	=
Salzsäure	0,12	=
Bleiacetat	0,22	=
Silbernitrat	0,25	=
Schwefelsäure	0,5	=
Eisenchlorid	0,5	=
Kupfersulfat	0,6	=
Zinksulfat	0,6	=
Essigsäure	0,8	=
Weinsäure	4,0	=

Bei den Versuchen an der Schleimhaut des Oberkiefers und der Zunge des Frosches war die secretionshemmende Wirkung der vorstehenden Substanzen gleichfalls auf das Deutlichste sichtbar; doch zeigte sich hierbei der bemerkenswerthe Unterschied gegenüber den Versuchen an der Haut, dass die verdünnteren Lösungen unwirksam waren; die unterste Grenze ergab sich hier meist über 1 Proc.

In Bezug auf die Erklärung der beobachteten Secretionshemmung können die verschiedenen Momente, welche auf die Drüsensecretion Einfluss haben, in Frage kommen. Ein Theil solcher Momente ist bei Prüfung der örtlichen Wirksamkeit adstringirender Stoffe auf Kreislauf und entzündliche Vorgänge bereits durch andere Untersucher ins Auge gefasst worden, wenngleich der Beweis, dass echte Secretion örtlich durch solche Stoffe beeinflusst wird, erst durch die mitgetheilten Versuche erbracht worden ist.

Wenn am Krankenbett oder bei Experimenten an entzündeten Schleimhäuten durch sogenannte adstringirende Mittel eine Verminderung der Flüssigkeitsausscheidung beobachtet worden ist, so hat man dies früher auf verschiedene Momente bezogen, so auf die Fähigkeit dieser Stoffe, Eiweiss und Schleim des Secretes niederzuschlagen (zur Gerinnung zu bringen), auf eine Verengung oder einen Verschluss der Drüsenmündungen infolge einer „zusammenziehenden" Wirkung, oder durch das unlöslich gewordene Secret, ferner auf eine allgemeine Verminderung der Drüsensecretion, oder auf eine Contraction der Schleimhautgefässe.

Bei den exacten experimentellen Untersuchungen neuerer Zeit, die durch Rosenstirn [1]) ihren Anfang genommen haben, ist ein Ein-

1) Untersuchungen über die örtliche Einwirkung der sogenannten Adstringentia auf die Gefässe. Pharmakologische Untersuchungen. Herausgegeben von Rossbach. II. Bd. 1. u. 2. Heft. 1876.

fluss auf den Secretionsvorgang als solchen kaum ins Auge gefasst worden. Rosenstirn und Rossbach, Fikentscher[1]), Pfaff[2]) und Heinz[3]) hatten fast ausschliesslich die Gefässwirkung der betreffenden Stoffe im Auge. Heinz zeigte überdies, dass die Adstringentia am blossgelegten, entzündlich gereizten Froschmesenterium die Auswanderung der Leukocyten hintanzuhalten vermögen. Eine Beschränkung echter Secretionen kam auch hier nicht in Frage.

Sieht man von den in der älteren Literatur gegebenen, durchaus hypothetischen Erklärungsversuchen ab, so kann die von mir beobachtete echte Secretionshemmung entweder durch eine Veränderung der betroffenen Drüsen direct, oder indirect durch Beeinflussung von Innervation und Circulation bedingt sein.

Um über letzteren Punkt Klarheit zu gewinnen, habe ich an der Haut der Hinterpfote des Frosches Versuche gemacht. Dabei zeigte es sich, dass die durch die angeführten Substanzen bedingte Secretionshemmung von der centralen Innervation völlig unabhängig, also nicht etwa, wie a priori nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, eine reflectorisch durch den gesetzten sensiblen Reiz ausgelöste war.

Die Versuche wurden an Sommerfröschen angestellt, betreffs deren ich mich überzeugt hatte, dass sie an den Unterschenkeln deutliche Secretion zeigten. Die Frösche wurden in Bauchlage gefesselt, da die Secretion auf der Rückseite der Unterschenkel deutlicher sichtbar war, und mit dem Kopfe nach abwärts in die feuchte Kammer gebracht, um ein Hinzufliessen des Secretes von oben zu vermeiden. Zunächst habe ich an einer grossen Anzahl von Fröschen das Verhalten der Secretion nach einseitiger hoher Durchschneidung des Ischiadicus beobachtet; als Vergleich diente der Unterschenkel der anderen Seite. Nur bei einer geringen Anzahl war ein gänzliches Ausbleiben der Secretion infolge der Durchschneidung zu constatiren, in den meisten Fällen dagegen secernirte die Haut des Unterschenkels der operirten Seite, doch meist schwächer als am anderen Bein. Wenn ich jedoch solche Frösche nach vorgängiger Excision eines Stücks des Nerven am nächsten Tage — beiläufig 24 Stunden nach vorgenommener Ischiadicusdurchtrennung — von Neuem untersuchte, so fand ich dann auch auf der operirten Seite lebhafte Secretion, die kaum schwächer zu nennen war, als die auf der normalen. Wurde dann an dieser Stelle Tanninlösung applicirt, so blieb in allen Fällen die Secretion daselbst aus; das Tannin wirkt also hier ebenso secretionshemmend wie in den Fällen ohne Nervendurchschneidung.

Dass die Secretionshemmung, welche Tannin, Alaun und die ver-

1) Ueber die Wirkungen von Adstringentien. Inaug.-Diss. Erlangen 1877.

2) Ueber die Wirkung einiger in der Augenheilkunde angewendeter Arzneimittel auf die Zungenschleimhaut des Frosches. Inaug.-Diss. Erlangen 1886.

3) Ueber die Wirkung der Adstringentien. Virchow's Archiv. 116. Bd. Heft 2.

wandten Stoffe bewirken, von einer Circulationsveränderung — in diesem Falle von einer localen Anämie — abhängig ist, musste nach bereits vorliegenden Angaben unwahrscheinlich erscheinen, da die durch solche Stoffe gesetzte Circulationsveränderung je nach der Concentration der applicirten Lösung eine entgegengesetzte ist. Rosenstirn gelangte bei Untersuchung einiger hierhergehöriger Substanzen, in Betreff der Wirkung auf die Gefässe des blossgelegten Froschmesenteriums zu dem Ergebniss, dass unter den von ihm untersuchten Arzneimitteln nur salpetersaures Silber und essigsaures Blei Verengung der Gefässe an der Applicationsstelle erzeugen, Eisenchlorid diese Eigenschaft nur in starker Concentration besitzt, während Alaun kein bestimmtes Resultat ergab und Tannin sogar die Gefässe beträchtlich erweiterte. Diese von Fikentscher im Wesentlichen bestätigten Ergebnisse wurden von Heinz in der neuesten Zeit dahin vervollständigt, dass die Salze der schweren Metalle, Alaun und Tannin in geringerer Concentration Gefässverengerungen, in stärkerer eine von einer kurzdauernden Verengung eingeleitete Erweiterung der Gefässe hervorrufen, und dass nur die von Rosenstirn und Fikentscher gewählten allzu hohen Concentrationen das Uebersehen der bei niedrigerem Gehalt eintretenden Gefässverengung beim Tannin und Alaun veranlasst hatten.

Da nach den früher angeführten Versuchen die Secretionswirkung des Tannins und des Alauns stets nur in einem Sinne eintritt, wenn auch die Concentration der angewendeten Lösung von 0,05 bis 10 Proc. schwankt, so muss es unwahrscheinlich erscheinen, dass sie von einer durch diese Stoffe gesetzten Gefässverengerung bedingt sind. Zwar könnte allenfalls die Meinung ausgesprochen werden, dass die auf die Haut applicirten Lösungen nur zum geringen Theil in die Tiefe — an die Gefässe — dringen können, dass sie sonach von der Haut aus, selbst wenn in hoher Concentration applicirt, stets nur gefässverengernd wirken, weil die zu den Gefässen gelangende Lösung auf dem Wege eine beträchtliche Abschwächung erfahren hätte. Diese Ansicht muss aber wenig einnehmend erscheinen, wenn man bedenkt, dass dann die auf die Haut applicirten sehr verdünnten Lösungen kaum noch hätten wirksam sein können. Weiter spricht gegen diese Auffassung der Umstand, dass ich bei directer mikroskopischer Beobachtung der Schwimmhaut einen Einfluss selbst concentrirter Lösungen solcher Stoffe auf die Gefässweite nicht habe sicherstellen können, wie auch Rosenstirn sowie seine Nachfolger die Beobachtung der Schwimmhaut für die Untersuchung der gefässverengernden Wirkung der Adstringentien untauglich gefunden haben.

Sicheren Aufschluss über diese Frage vermochte ich durch Versuche am Unterschenkel des Frosches nach Unterbrechung der Circulation zu erhalten. Sollte eine Gefässverengung, wie sie Metallsalze und Gerbsäure erzeugen, hinreichen, um Secretionsstillstand zu erzielen, so müsste dies in noch viel höherem Maasse durch vollständige Unterbrechung der Circulation vermittelst Unterbindung der Cruralis zu erreichen sein, bei welcher, wie die Beobachtung an der Schwimmhaut lehrt, die Circulation gänzlich aufgehoben ist. Man müsste da vom Augenblick der künstlich erzeugten Ischämie an gänzlichen Stillstand der Secretion erwarten; ein solcher tritt jedoch nicht ein.

Für die Nickhaut ist die Unabhängigkeit der Secretion vom Kreislauf neuerdings von Drasch[1]) durch den Nachweis derselben an der ausgeschnittenen Nickhaut dargethan worden. Ich habe nach Unterbindung der Arteria cruralis das gleiche Resultat erhalten. In sämmtlichen Versuchen secernirte der Unterschenkel der operirten Seite in der feuchten Kammer, meist allerdings nicht so lebhaft wie der der anderen Seite, zuweilen war aber gar kein Unterschied bemerkbar. Erst nach öfterem Abtrocknen des Secretes an demselben Individuum blieb schliesslich die Secretion merklich gegen die intacte Seite zurück.

Hieraus ist zu ersehen, dass die Drüsen der Froschhaut auch bei völliger Unterbrechung der Circulation zunächst immer noch reichlich genug von der umgebenden Gewebsflüssigkeit und Lymphe gespeist werden, um Secret zu liefern. Wenn sonach die untersuchten secretionshemmenden Substanzen eine sofortige Verminderung, bei höherer Concentration sofortigen Stillstand bewirken, so kann dies nicht auf einer durch Verengerung der Gefässe bedingten Anämie beruhen, und es geht hieraus, wie aus der directen Beobachtung an Froschhaut und Zungenschleimhaut, wo, wie ich ausdrücklich bemerken will, eine Gefässwirkung der secretionshemmenden, aber nicht ätzenden Concentrationen nicht erkennbar war, hervor, dass die Gefässverengerung ebensowenig wie der Nerveneinfluss bei dem Zustandekommen der untersuchten Drüsenwirkung mehr denn eine untergeordnete Rolle spielt. Dass ein Einfluss dieser Momente überhaupt besteht, soll nicht geleugnet werden. Vielleicht verhalten sich übrigens in dieser Richtung die einzelnen Schleimhäute verschieden, wie ich dies in Betreff der Gefässverengung auf Grund gelegentlicher Beobachtungen vermuthen muss.

---

1) Beobachtungen an lebenden Drüsen. Archiv f. Physiologie 1889. Heft 2.

Nach Ausschluss dieser beiden Momente kann die Secretionshemmung in unseren Versuchen nur von einer unmittelbaren Wirkung auf die Drüsen abhängen.

Man könnte zunächst an eine mechanische Behinderung der Secretion denken, derart, dass entweder die applicirte Lösung wegen ihrer eiweissfällenden Wirkung eine Schrumpfung der oberflächlichen Epithelschichten und damit einen Verschluss oder Verzerrung der Drüsenausführungsgänge bewirken könnte, oder aber derart, dass das Secret in der Drüsenmündung zur Gerinnung gebracht und diese dadurch verstopft werden könnte. Die mikroskopische Untersuchung lebender Drüsen der Froschschwimmhaut und der Nickhaut ergab keine Aenderung der Drüsenmündung durch Tannin oder Alaun, ebensowenig eine sichtbare Fällung des Drüsensecretes, sei es ausserhalb, sei es innerhalb der Drüse. Die beobachtete Secretionshemmung kann sonach nur auf eine Veränderung der Drüsenelemente selbst, oder der zu ihnen tretenden feinsten Nervenverzweigungen beruhen. Wenn man sich der Meinung zuneigt, dass die Secretion der Drüsen stossweise durch von Zeit zu Zeit erfolgende Contraction der contractilen Hülle derselben erfolgt, so muss man auch noch die Möglichkeit ins Auge fassen, dass die Aufhebung der Secretion auf einer Aufhebung der Contractilität der Drüsen nach Application secretionshemmender Stoffe beruht. Die Contraction, die, wie zuerst Engelmann[1]) gezeigt, regelmässig bei lebenden Fröschen nach elektrischer Reizung des peripheren Ischiadicusstumpfes an der Schwimmhaut der betreffenden Seite zu beobachten ist, nach Aufhören des Reizes sich wieder ausgleicht, nach einer Pause wieder hervorgerufen werden kann, wurde bei meinen Versuchen nach Application von Tannin und Alaun auf die Schwimmhaut bei fast sämmtlichen Drüsen derselben total aufgehoben. Diese Wirkung war aber nur bei Anwendung starker Concentrationen zu beobachten und dass diese Veränderung nicht als Ursache der Secretverminderung angesehen werden kann, geht daraus hervor, dass in ganz derselben Weise auch neutrale Salze wirkten, welche sonst deutliche Secretionsvermehrung zu veranlassen pflegen. — Die Verminderung der Erregbarkeit der contractilen Hülle darf daher weder in dem einen noch dem anderen Falle zur Erklärung herangezogen werden. Da überdies durch Drasch die Vorstellung, dass es sich bei der normalen Secretion um ein periodisches Ausstossen von Secret handelt, endgültig beseitigt erscheint, so habe ich das Verhalten dieser contractilen Hülle weiter nicht in Rechnung

1) Pflüger's Archiv. V. u. VI. Bd.

;ezogen. Mit seiner ingeniösen Methode hat Drasch die Einwirkung 'erdünnter Essigsäure auf die lebende Nickhaut studirt: „dieselbe ›ewirkt, auf die Nickhaut gebracht, dass alle Drüsen sich in glattandige, durch das Epithel prall gefüllte Kugeln verwandeln. Gleicheitig entstehen im Protoplasma Niederschläge, die Kerne treten her'or, werden granulirt und zeigen häufig zwei glänzende Kernkörperhen. Die Secretion wird in allen Drüsen sistirt. Nicht lange jedoch ›leiben sie so; allmählich verschwinden die Niederschläge wieder, ntziehen sich endlich ganz dem Blicke, die Drüse beginnt wieder hre Bewegungen auszuführen und zu secerniren. Das Verfahren ann man sehr oft wiederholen, ohne dass es gelingt, die Drüse analtend in Unthätigkeit zu versetzen, oder eine in die Augen sprinende, bleibende Veränderung in den Zellen hervorzurufen". Ich ann auf Grund von Versuchen, die ich nach Drasch's Methode emacht habe, seine Angaben bestätigen, eine directe gleiche Ver-nderung der Zellen nach Application von Tannin, Alaun, Kupfer-ulfat und Zinksulfat vermochte ich aber nicht nachzuweisen. Ich iöchte jedoch daraus nicht schliessen, dass die von Drasch für ssigsäure nachgewiese Protoplasmatrübung nichts mit der Sectionsemmung zu thun hat. Es kann vielmehr sehr wohl sein, dass eine unctionelle Aenderung, wie es die Verminderung der Secretion ist, urch Essigsäure und andere ähnlich wirkende Stoffe zu Stande ommt, ohne dass eine optische Veränderung nachweisbar wird. Es t dies nicht unverständlich, denn wenn Stoffe, die zu dem Eiweiss der Protoplasma die grösste Verwandtschaft haben, wie Gerbsäure, letallsalze, einmal so intensiv eingewirkt haben, dass es zu einer ällung der Eiweissstoffe in Form von Tannat oder Metallalbuminat ekommen ist, dann dürfte wohl nur noch vom Tod dieser Zellen, icht mehr aber von Secretionsverminderung gesprochen werden önnen. Dass aber die wirksamen Stoffe thatsächlich in das Drüsenımen und auch in das Protoplasma der secernirenden Elemente eineten, geht nicht blos aus dem oben angeführten Versuche Drasch's iit Essigsäure, sondern auch aus meinen nachstehend mitgetheilten ersuchen hervor.

Bei einer Anzahl von Fröschen wurde der Versuch in der oben ngegebenen Weise angestellt, indem ein Adstringens auf die eine rusthälfte aufgetragen wurde. Nach kürzerer oder längerer Versuchseit wurde die applicirte Substanz abgewaschen und die Haut ent-'eder gleich oder nach Verlauf von mehreren Stunden abgelöst und ı Alkohol gehärtet. Wo als Adstringens ein Metallsalz diente, wurde ın, um den Weg, den dasselbe beim Eindringen in die Haut nimmt,

sichtbar zu machen, die abpräparirte Haut Schwefelwasserstoff-, resp. Schwefelammoniumdämpfen ausgesetzt. Die mikroskopische Untersuchung der gehärteten Präparate zeigte, dass 10 Minuten lange Einwirkung von Silbernitrat und Eisenchlorid in 1 proc. Lösung, von Bleizucker in ½ proc. Lösung keine nachweisbare Veränderung der Drüsen und keine nachweisbare Imprägnation mit diesen Substanzen veranlasst, obgleich solche Lösungen entschieden secretionsvermindernd wirken.

Die Concentration, welche somit die functionelle Veränderung in den Drüsenelementen veranlasst, ist geringer als jene, welche anatomisch erkennbare Veränderungen hervorruft. Den Weg, den die secretionshemmenden Stoffe dabei einschlagen, sieht man nur bei Verwendung höherer Concentrationen.

Kupfersulfat in 5 proc. Lösung. Dauer der Einwirkung ¾ Stunden. Fixation mit Schwefelwasserstoff sofort nach Ablauf dieser Zeit. Die mikroskopische Untersuchung des in Alkohol gehärteten Präparats ergiebt Braunfärbung der Epidermisschicht, theils diffus, theils schwache körnige Braunfärbung der Drüsenepithelien. Das zwischenliegende Bindegewebe der Haut völlig frei. Im Ausführungsgange der Drüsen, sowie im Drüsenlumen keine Bräunung nachweisbar.[1])

Kupfersulfat in 10 proc. Lösung. Dauer der Einwirkung 1 Stunde. Darauf wird das Thier erst auf 5 Stunden in die feuchte Kammer gebracht und die Haut erst nach dieser Zeit abpräparirt, mit SH_2 behandelt und gehärtet.

Die mikroskopische Untersuchung ergab noch Kupfergehalt in der Epidermislage, die Drüsen waren jedoch frei davon. An denselben fiel eine an der normalen Seite nicht erkennbare Vergrösserung der Drüsenepithelien auf.

Bleiacetat 2 Proc. Dauer der Einwirkung 1 Stunde. Fixirung mit SH_2 sofort nach dem Abspülen. Mikroskopisch nachweisbar neben Schwarzfärbung der Epidermisfläche (Schwefelblei) schmale, cylindrische schwarze Ablagerungen in den Ausführungsgängen der Drüsen. Vereinzelt auch schwärzliche Färbung im Drüsenlumen. Gewebe zwischen den Drüsen frei.

Silbernitrat 10 Proc. 1 stündige Einwirkung. Dann sofort Fixirung mit Schwefelwasserstoff und Einbringen in Alkohol. Auch hier neben der schwarz belegten Epidermis die sämmtlichen Ausführungsgänge von schwarzen Massen (Schwefelsilber) erfüllt, von denen aus eine abnehmende Trübung sich noch weiter ins Drüsenlumen erstreckt. Gewebe zwischen den Drüsen frei.

Silbernitrat 10 Proc. Versuch genau wie der vorige, nur mit

1) Um stets vor Irrthümern geschützt zu sein, wurden die Schnitte behufs mikroskopischer Untersuchung so geführt, dass die normale Haut mit getroffen war, und in jedem einzelnen Schnitt der unmittelbare Vergleich möglich war.

dem Unterschied, dass der Frosch nach Abspülen der aufgetragenen Silbernitratlösung 5 Stunden in der feuchten Kammer sich selbst überlassen wurde. Dann erst wurde mit SH_2 behandelt u. s. w. In diesem Falle zeigte sich die schwarzgefärbte Epidermis zum Theil in Abstossung begriffen. Von ihr gingen noch dunkle Fortsätze an manchen Stellen in die Ausführungsgänge der Drüsen hinein. Zumeist waren diese selbst und die Drüsen frei von Schwefelsilber.

Tannin hatte bei 1stündiger Einwirkung keine sicher erkennbare mikroskopische Aenderung der Drüsen zur Folge.

Nach diesen und anderen mit ähnlichem Resultat angestellten Versuchen muss man schliessen, dass die secretionshemmenden Stoffe beim Auftragen auf die Froschhaut in die Ausführungsgänge der Drüsen und in das Drüsenlumen eindringen. In einzelnen Versuchen war der angewandte Stoff in den Drüsenepithelien selbst (so bei Kupfersulfat) nachweisbar. Es ist daher als erwiesen anzunehmen, dass die secretionshemmenden Stoffe auf die Epithelien der Drüsen direct einwirken können. Dass dieselben durch die Epidermis in das darunter befindliche Hautgewebe diffundirten und auf diesem Umwege zur contractilen Membran der Drüsen, eventuell den secernirenden Elementen gelangen könnten, dafür ergaben sich nicht die geringsten Anhaltspunkte. Der Umstand, dass bei Verwendung von concentrirten Lösungen von Metallsalzen dieselben in den Drüsenmündungen durch Schwefelwasserstoff niedergeschlagen wurden, kann nicht in dem Sinne gedeutet werden, als ob die secretionshemmenden Stoffe in rein mechanischer Weise durch Erzeugung eines Eiweissniederschlags und Verlegung des schmalen Ausführungsgangs wirkten, denn diese Niederschläge fehlten völlig bei Verwendung weniger concentrirter, aber immer noch sehr stark secretionshemmend wirkender Lösungen.

Wenn sonach auf Grund des Secretionsversuchs angenommen werden musste, dass die secretionshemmenden Stoffe ihre Wirkung unmittelbar auf die Drüsenepithelien ausüben, so findet dies in der mikroskopischen Untersuchung eine weitere Stütze, indem diese zeigt, dass solche Stoffe durch die Drüsenmündung in das Drüsenlumen und selbst in die Drüsenzelle eindringen.

Eine andere Frage, welche sich hier aufdrängt, ist nur schwer zu beantworten: die Frage nämlich, welche chemische oder physikalische Veränderung des Epithels es ist, die den Stillstand der Secretion bedingt. Die von Drasch angeführte Beobachtung, dass durch Essigsäure die Zellen trübe werden, kann kaum anders gedeutet werden, als so, dass die secretbildenden Theile des Zellenprotoplasmas eine Reactionsänderung, nämlich eine Abnahme der sonst

in denselben herrschenden alkalischen Reaction erfahren, wodurch eine physikalische oder chemische Aenderung derselben im Sinne einer Aufhebung der Secretion (wahrscheinlich das Ausfallen von in Alkali gelösten oder stark gequollenen Bestandtheilen) bedingt wäre. Diese Ansicht findet Unterstützung in dem weiter zu führenden Nachweise, dass Alkalien und alkalische Erden, sowie alkalisch reagirende Salze eine Vermehrung der Secretion hervorrufen. Man könnte dann denken, dass die ähnlich wirksamen Metallsalze nur vermöge ihrer sauren Reaction oder in der Art wirksam waren, dass sie mit den an der Oberfläche der Haut vorhandenen Eiweissstoffen Metallalbuminate geben und die frei werdende Säure erst auf die Drüsen einwirkt. Dem gegenüber muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass einmal die Gerbsäure eine sehr schwache Säure ist und doch in ihrer secretionshemmenden Wirkung die Mineralsäuren übertrifft, dass ferner unter den Metallsalzen keineswegs die am deutlichsten sauer reagirenden die wirksamsten sind.

Vorläufig giebt es nur eine Eigenschaft, welche allen local secretionshemmenden Substanzen zukommt; das ist ihre eiweissfällende Wirkung. Ich habe oben die spärlichen, mir aufgestossenen Ausnahmen aufgezählt: Chromalaun, Pikrinsäure einerseits, welche, obgleich eiweissfällend, doch nicht auf die Secretion wirken, Chlorbaryum und Chlorcalcium andererseits, welche sich in beiden Richtungen entgegengesetzt verhalten. Es ist jedoch hervorzuheben, dass Pikrinsäure Eiweissflüssigkeiten gegenüber, namentlich wenn sie alkalisch reagiren, nicht in dem Maasse als empfindliches Fällungsmittel gelten kann wie Gerbsäure, dass ebenso der Chromalaun in seiner Fähigkeit, Eiweiss zu fällen, dem gewöhnlichen Alaun insofern weit nachsteht, als er zur Entstehung des Eiweissniederschlags ungleich längere Zeit braucht.

Es ist ferner zu bemerken, dass Levith[1]) gezeigt hat, dass Chlorcalcium bei höheren Concentrationen Eiweiss fällt und es dabei abweichend von dem Verhalten der Alkalisalze, dagegen in Uebereinstimmung mit den Salzen der schweren Metalle in bleibend unlösliche Verbindungen überführt.

Es muss dahingestellt bleiben, ob diese Momente zur Aufklärung der angeführten Ausnahmen dienen können. Auf jedenfall erscheint trotz dieser Ausnahmen die Frage berechtigt: Besteht ein Zusammenhang von secretionshemmender und eiweissfällender Wirkung?

1) Dieses Archiv. XXIV. Bd. S. 13.

Um dies zu prüfen, wurde mit geeigneten Lösungen die niederste Concentration der betreffenden secretionshemmenden Stoffe bestimmt, welche noch Eiweiss fällte. Es war zu erwarten, dass bei Gültigkeit obigen Zusammenhanges jene Stoffe sich als am stärksten secretionshemmend erweisen würden, welche die grösste eiweissfällende Kraft besitzen.

Ich habe diese Grenze blos bei einigen der wichtigsten Metallsalze, sowie beim Tannin festzustellen versucht. Am besten hätte sich hierzu ein (salz- und globulinfreies) Albumin geeignet; dieses konnte ich jedoch leider nicht verwenden, da Versuche mit demselben die eigenthümliche, noch näher zu prüfende Thatsache ergaben, dass die Lösungen einiger der Metallsalze weder in niedrigen, noch in hohen Concentrationen ein solches Eiweiss zur Fällung brachten. Ich musste daher gewöhnliches verdünntes Eiweiss zu meinen Versuchen verwenden. Die Versuche wurden in der Weise gemacht, dass zu der in der Eprouvette befindlichen Eiweisslösung (die in allen Versuchen die gleiche Concentration hatte) ein Tropfen der zu prüfenden Flüssigkeit behutsam hinzugefügt wurde; entstand an Stelle des einfallenden Tropfens Trübung, so wurde der Versuch mit verdünnter Lösung wiederholt und so lange fortgesetzt, bis nach Hinzufügen des Tropfens selbst nach 5 Minuten langem Stehen der (nicht geschüttelten) Flüssigkeit im Probirglas keine Spur einer Trübung mehr eintrat. Die unterste Fällungsgrenze entsprach somit jener Concentration der Salzlösung, bei der unter den oben erwähnten Umständen eben noch eine Trübung sich zeigte.

In nachstehender Tabelle sind die in dieser Weise untersuchten Substanzen nebst den erhaltenen Werthen für die unterste Eiweissfällungsgrenze angeführt; zum Vergleiche dienen danebenstehend die der Tabelle I entnommenen untersten Grenzwerthe ihrer secretionshemmenden Wirkung.

Tabelle II.

Substanz	Unterste Fällungsgrenze	Unterste Grenze der secretionshemmenden Wirkung
Silbernitrat	0,001	0,25
Eisenchlorid	0,001	0,5
Alaun	0,002	0,06
Schwefelsaures Zink	0,0025	0,6
Schwefelsaures Kupfer . . .	0,0025	0,5
Essigsaures Blei	0,0025	0,22
Tannin	0,005	0,05

Wie aus der voranstehenden Tabelle hervorgeht, ist ein Parallelismus in der Höhe der nebeneinanderstehenden Werthe nicht vorhanden. Die Versuche lassen somit einen Schluss auf den Zusammenhang von eiweissfällender und adstringirender Wirkung nicht zu, ohne dass deshalb ein solcher Zusammenhang ausgeschlossen werden könnte.

III. Ueber die örtlich secretionsbefördernde Wirkung.

Eine grosse Anzahl flüchtiger Stoffe, welche in hoher Concentration direct entzündungserregend wirken, pflegen bei kurzer Einwirkung auf Schleimhäute eine reflectorische Steigerung der Secretion der ausserhalb der Schleimhaut gelegenen Drüsen zu veranlassen; sie erzeugen z. B. von der Bindehaut des Auges aus Thränenfluss, von der Mundschleimhaut aus Speichelfluss. Dass diese Stoffe auch die in den Schleimhäuten selbst gelegenen Drüsen zu vermehrter Absonderung bringen, ist zwar sehr wahrscheinlich, aber keineswegs erwiesen. Solche flüchtigen Stoffe sind die ätherischen Oele, welche vielen Gewürzen und Riechstoffen ihre reizende Beschaffenheit verleihen und zumeist der Gruppe der Terpene angehörige Substanzen enthalten; sodann Senföl, Ammoniak und verwandte Stoffe.

Neben diesen flüchtigen Stoffen ist man geneigt, auch anderen, entweder gar nicht oder doch nicht bei gewöhnlicher Temperatur flüchtigen Reizmitteln, wie dem Cantharidin, Euphorbin, Piperin, und Stoffen der Saponinreihe eine ähnliche Secretionswirkung zuzuschreiben. Endlich mussten auch Stoffe, welche sicher oder vermuthlich die Secretion im Darmkanal vermehren, hier in Betracht kommen. So z. B. die salinischen Abführmittel und die reizenden harzartigen Stoffe, welchen die pflanzlichen Abführmittel ihre Wirkung verdanken.

Die nachfolgenden Untersuchungen sollten keineswegs alle hier sich aufdrängenden Fragen erledigen; vielmehr hatten dieselben zunächst nur einen orientirenden Charakter, und die Zahl der zur Untersuchung gelangten Substanzen ist nur ein kleiner Theil aller jener, die Beachtung verdient hätten.

Ich habe mich darauf beschränkt, sicher zu stellen, dass bestimmten Stoffen eine örtlich secretionserregende Wirkung zukommt, und sodann die Art, wie diese Wirkung zu Stande kommt, näher zu beleuchten. Wie sich diese Wirkung an verschiedenen Schleimhautflächen gestaltet, speciell inwiefern hierbei die Abführwirkung betheiligt ist, und andere sich anschliessende Fragen behalte ich einer getrennten Betrachtung vor.

Die Prüfung eines Stoffes auf seine etwaige die Secretion anregende Wirkung konnte in genau gleicher Weise an der Froschhaut vorgenommen werden, wie oben für die secretionshemmende Wirkung beschrieben ist. Nach Bestreichen der Brusthaut des Frosches auf der einen Seite, 10 Minuten langer Einwirkung, Abspülen, Abtrocknen konnte mit Leichtigkeit festgestellt werden, auf welcher Seite die Secretion eine lebhaftere war.

In dieser Richtung erwiesen sich als wirksam:

Natronhydrat, Ammoniak (dampfförmig), Barytwasser ›sättigt), Kalkwasser (gesättigt), Natriumcarbonat, Koch-lz, Chlorlithium (10 Proc.), Ammonsulfat (gesättigt und in ›roc. Lösung), Jodkalium (10 Proc.), Chlormagnesium) Proc.), Magnesianitrat (10 Proc.), Glycerin, Mannit (con-ıtrirt), Rohrzucker (10 Proc.), Traubenzucker (10 Proc.), ›ther (dampfförmig), Senföl (direct und in grosser Verdünnung Dampf), Anisöl, Macisöl, Crotonöl, Aloin (10 Proc.), ıenol (in wässriger 5proc. Lösung), Guajacol (unverdünnt), ılicylsäure (in gesättigter wässriger Lösung).

In gleichem Sinne wirksam erwiesen sich auch Kohlensäure d Schwefelwasserstoff, deren Prüfung durch Application koh-ısäure-, bezw. schwefelwasserstoffhaltigen Wassers vorgenommen ırde.

Unbestimmt blieb das Ergebniss bei Terpentinöl, Jodjod-ılium, Resorcin. Ein negatives Resultat wurde bei Versuchen t Alkohol (verdünnt), Emetin, Borax (4 Proc.), schwefel-urem Natron (1 u. 2 Proc.), schwefelsaurem Ammon (bis 5 Proc.), schwefelsaurer Magnesia (5 Proc.), salpétersau-m Kalk (10 Proc.), salpetersaurem Baryt (10 Proc.) und hlorstrontium (10 Proc.) erhalten.

Bei Durchsicht der wirksamen Stoffe sieht man, dass es sich ıbei zum Theil um chemische Gruppen handelt. So gehören Alka-›n, alkalische Erden und alkalisch reagirende Salze, sodann neu-ale Salze der Alkalien und der Magnesia, unter denen concentrirte ösungen von Chloriden bemerkenswerther Weise viel wirksamer aren, als die Sulfate, zusammen; eine weitere Gruppe bilden die ›rschiedenen flüchtigen Reizstoffe (CO_2, SH_2, Senföl, Terpine, Phenole), ann scheinen auch die polyvalenten Alkohole, Glycerin und Zucker-rten zumeist secretionsanregend zu wirken.

Als Beispiel der Anstellung solcher Versuche seien die nachstehen-ın, mit Kochsalz ausgeführten mitgetheilt.

Versuch 1. 5proc. Lösung wird auf die rechte Brusthälfte appli-rt; nach 2 Minuten langer Einwirkung wird abgespült, getrocknet. In ır feuchten Kammer tritt nach 5 Minuten beiderseits Secretion auf, die doch rechts bedeutend reichlicher ist; dieser Unterschied ist noch nach Stunde nachweisbar.

Versuch 2. 5proc. Lösung rechts applicirt; Dauer der Einwir-ng 10 Minuten; Abspülung, Abtrocknung; in der feuchten Kammer gt sich das Verhalten der Secretion ganz gleich wie in Versuch 1.

Versuch 3. 3proc. Lösung rechts applicirt, nach 10 Minuten Abspülung, Abtrocknung, feuchte Kammer; nach 6 Minuten ist rechts Secretion vorhanden, links fehlt sie noch; erst nach weiteren 10 Minuten tritt sie auch links auf, ist jedoch deutlich schwächer als rechts; dieser Unterschied ist auch noch nach 1 Stunde bemerkbar.

Versuch 4. 1proc. Lösung rechts applicirt, 10 Minuten lang. Nach 10 Minuten beginnt in der feuchten Kammer beiderseits Secretion, die aber links bald zurückbleibt. Auch nach 1 Stunde noch ist die Secretion rechts reichlicher als links.

Versuch 5. 0,5proc. Lösung, rechts 10 Minuten lange Einwirkung. Nach 15 Minuten bemerkt man beiderseits Secretion. Die jedoch durch längere Zeit rechts reichlicher vorhanden ist.

Versuch 6. Bei Verwendung einer 0,25proc. Lösung ist kein Unterschied des Verhaltens der Secretion gegenüber der Vergleichspartie zu bemerken.

Die Concentrationsgrenze, von der ab die secretionsbefördernde Wirkung nachweisbar ist, habe ich nur bei den wichtigsten Repräsentanten näher bestimmt.

Die so gefundenen Werthe sind nachstehend zusammgestellt.

Tabelle III.

Natronhydrat	0,12 Proc.
Natroncarbonat	1,8 =
Kochsalz	0,5 =
Phenol	2,5 =
Ammonsulfat	3 =
Glycerin	4 =

Sucht man nach einer diesen so verschiedenen Substanzen gemeinsamen Eigenschaft, so fällt zunächst, im Gegensatz zu den secretionshemmenden Stoffen auf, dass jene Substanzen, welche im Wasser nicht direct lösliche Eiweissstoffe, speciell Globuline in Lösung überzuführen vermögen, wie die Alkalien, alkalisch reagirende Salze und einige neutrale Salze, in dieser Richtung wirksam sind, und dass interessanter Weise die in dieser Hinsicht stark wirksamen Stoffe — nämlich die Alkalien — auch am stärksten secretionsbefördernd wirken. Der grossen Mehrzahl der übrigen wirksamen Stoffe kommt als gemeinsame Eigenschaft Flüchtigkeit zu. Für sie ist ein Einfluss auf die Globuline des Zellenprotoplasmas nicht anzunehmen. Ihre Wirkungsweise dürfte eine wesentlich andere sein, doch ist es nicht an der Zeit, schon jetzt Muthmaassungen in dieser Richtung Raum zu geben.

Einzelne von den Stoffen wirken in verdünnter Lösung globulinlösend, in concentrirter globulinfällend, so ClNa und $SO_4(NH_4)_2$; für

ese Stoffe wäre zu erwarten, dass sie in verdünnter Lösung seetionshemmend wirken; die Versuche liessen jedoch bei hoher Conntration (auch in gesättigter Lösung) ausschliesslich die erstere 'irkung erkennen; das Verhalten des Phenols entspricht — wie beits erwähnt — dieser Annahme. Die Frage nach den Drüsenementen, auf deren Veränderung die Secretionsanregung beruht, sst sich theils aus der mikroskopischen Untersuchung, theils aus ;m antagonistischen Verhalten secretionserregender und -hemmender offe beantworten. Wie Drasch beschrieben hat, führt eine 10proc. ochsalzlösung, auf die Nickhaut gepinselt, „sämmtliche Drüsen augenicklich in den ringförmigen Zustand über".[1]) „Nur so lange sie ırin verharren, ist keine Secretion nachzuweisen. Diese stellt sich ıer ein, ja steigert sich sogar, wenn die Drüsen nach kurzer Zeit ıs Ringstadium wieder verlassen. Veränderungen in den Zellen ıd auch durch dieses Reagens, noch so oft angewendet, nicht zu zielen." Diese Beobachtung zeigt, dass der Hypersecretion eine ränderung der secernirenden Elemente vorausgeht. Ob diese Verderung die nachfolgende Hypersecretion veranlasst, ist aus der zeit;hen Aufeinanderfolge höchstens zu vermuthen. Da diese Beobachng jedoch beweist, dass die betreffenden Stoffe eine morphologisch kennbare Wirkung auf die Drüsenelemente ausüben, so muss man ıch bei der Localisation der physiologischen Wirkung auf diese sonderes Gewicht legen. In der That sprechen noch eine Anzahl ıderer Momente für diese Auffassung. Zunächst weist das auf die pplicationsstelle beschränkte Auftreten auf eine rein örtliche, nicht om centralen Nervensystem oder dem Kreislauf abhängige Wirkung in. Dass die Secretionsvermehrung nicht durch einen Reflex von ıen sensiblen Hautnerven zu Stande kommt, lehrt der leicht anzutellende Versuch nach vorhergehender Nervendurchschneidung.

Bei dem Umstand, dass die Secretion der Haut des Unterschenkels ach Durchschneidung des Ischiadicus in der Regel eine geringere ist ls normal, können sicher vergleichbare Ergebnisse nur in der Weise rzielt werden, dass einem Frosch beide Ischiadici durchtrennt und die u prüfenden Substanzen blos auf einer Seite aufgetragen werden. Es st zweckmässig, für diesen Versuch die Erholung der Drüsen von dem lurch die Nervenexcision gesetzten Shok abzuwarten, also den Versuch rst am 2. Tag nach der Ischiadicusdurchtrennung vorzunehmen.

---

1) Unter „ringförmigem Zustand" versteht Verfasser jenen Zustand der Drüse, ro der Epithelsaum auf das Aeusserste verkleinert, der Drüsenraum auf das ieusserste vergrössert ist; s. Stricker und Spina, Untersuchungen über die echanischen Leistungen der acinösen Drüsen. Sitzungsberichte der k. Akademie r Wissenschaften. Jahrg. 1879. LXXX. Bd. Heft 1 u. 2. S. 105.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse konnte ich mich überzeugen, dass die Application von Natronhydrat, von Kochsalz, Ammonsulfat und Senföl auch auf den entnervten Unterschenkel deutlich secretionserregend wirkte. Die erzielte Secretion war bei Anwendung von Senföl und Natronhydrat so intensiv, wie beim intacten Thier. Bei den übrigen Stoffen war sie geringer als unter normalen Verhältnissen, wenn auch stärker als auf dem nicht bepinselten, aber ebenfalls entnervten Controlschenkel.

Es geht hieraus hervor, dass die örtlich secretionsbefördernde Wirkung wenigstens für die in dieser Richtung eingehender studirten Stoffe sich auch unabhängig von der durch ihre Application gesetzten sensiblen Reizung geltend macht. Ob jedoch bei der gewöhnlichen Application bei intacten Reflexen nicht der sensible Hautreiz ebenfalls zur Steigerung der Secretion beiträgt, ist nicht zu entscheiden.

Dass die secretionsbefördernde Wirkung auch von den Circulationsverhältnissen nicht unmittelbar abhängt, zeigten entsprechende Ausschaltungsversuche.

Wurde nach Ausschaltung der Circulation des Unterschenkels einer Seite durch Unterbindung der entsprechenden Cruralarterie ein secretionsbeförderndes Mittel, z. B. Senföl oder Chlornatrium, auf die Haut des Unterschenkels der operirten Seite applicirt, so zeigte das Secret dieser Seite in der feuchten Kammer eine entschiedene Zunahme, und in jenen Fällen, wo die Secretion nach der Arterienunterbindung gegen die normale Seite zurückgeblieben war, erreichte sie nach Application dieser Stoffe die gleiche Höhe wie an jener. (Senföl wirkte hierbei in der Regel kräftiger als die Neutralsalze.) Bei Wiederholung der Versuche an einem und demselben Frosche blieb mit der Zeit die Secretion an der operirten Seite gegenüber der der anderen entschieden zurück; es war eben Erschöpfung derselben infolge von Mangel an secretbildendem Material aus dem Blute eingetreten.

Die secretionsvermehrenden Stoffe entfalten sonach auch ohne Vermittlung der Circulation ihre Wirkung. Der Angriffspunkt dieser Wirkung muss sonach in den Drüsenapparaten selbst — die Nervenendigungen mit einbegriffen — gesucht werden. Welcher Theil dieses Apparates der besonders betroffene ist, ob die Epithelien oder die Enden der Nervenverzweigungen, ist nicht ohne Weiteres zu entscheiden. Während bei den secretionshemmenden Stoffen schon die chemische Natur eine Diffusion in die Tiefe des Hautgewebes kaum zulässt, ist hier die Sachlage minder einfach, da die flüchtigen Reizstoffe relativ leicht diffundiren und auch die Einwirkung derselben auf die Nervenendapparate mit Umgehung der Drüsenzellen möglich erscheinen lassen. Dass auch die nicht flüchtigen Reizstoffe und die zum Theil recht schwer diffundirenden Zuckerarten in gleichem Sinne

wirken, spricht allerdings mehr zu Gunsten einer directen Wirkung auf die Drüsenzellen.

Antagonistische Versuche, welche ich mit Atropin und örtlich secretionshemmenden Stoffen einerseits, mit Senföl und anderen secretionsbefördernden Mitteln andererseits angestellt habe, sprechen auch für diese Auffassung. Dass Atropin eine Secretionsverminderung in den Drüsen der Froschhaut erzeugt, lehrten Stricker und Spina (a. a. O.) kennen. Wenn man den atropinisirten Frosch untersucht, so findet man analoge Beziehungen des Giftes zu den Drüsennervenfasern des Ischiadicus, wie sie von Kenchel[1]) und Heidenhain[2]) in Betreff der Secretionswirkung des Atropins auf die Submaxillaris klargestellt worden sind. Sie schliessen weiter aus ihren Versuchen, „dass Atropin thatsächlich die Nerven der Drüsenzellen lähmt, die Drüsenzellen selbst aber nicht oder in geringem Grade beeinträchtigt“.

Leider ist die Secretionsverminderung beim Frosch nach Atropin nicht immer in so ausgesprochener Weise entwickelt, um mit derartig vergifteten Thieren unzweideutige antagonistische Versuche anstellen zu können. Geringe Dosen dieses Giftes bewirken bei Einführung in den Lymphsack nur ausnahmsweise Secretionshemmung, nach grösseren gehen die Thiere leicht zu Grunde, bevor noch eine Aenderung der Secretion zu bemerken ist. Ich habe später die besten Resultate erzielt, indem ich von einer 5 proc. Atropinlösung Tropfen um Tropfen in den Lymphsack des in Bauchlage gefesselten Frosches injicirte, und zwar in grösseren Pausen, während welcher ich den Frosch in der feuchten Kammer beobachtete und dies so lange fortsetzte, bis ich endlich Secretionsstillstand erzielte.[3]) Wurde bei solchen Thieren an einer Stelle des Rumpfes 5 proc. Kochsalzlösung aufgetragen, so trat in einzelnen Fällen deutliche Secretion auf der Applicationsstelle ein, während sie an den übrigen Körperregionen ausblieb; Senföl rief dagegen in der Regel Secretion hervor, die allerdings nicht so reichlich war, wie dies sonst unter normalen Verhältnissen bei Einwirkung dieses Mittels zu sein pflegt.

Der Grad der Vergiftung, welcher zur Aeusserung der secretionshemmenden Wirkung des Atropins nöthig ist, scheint beim Frosch bereits mit so tiefgreifender Aenderung zahlreicher anderer Functionen verknüpft zu sein, dass die Secretionsthätigkeit nur durch sehr kräftige Reizmittel, wie Senföl, angeregt werden kann. Es ist deshalb von Werth, dass sich der Antagonismus von Atropin und örtlich secretionsbefördernden Stoffen

---

1) Ueber die Einwirkung einiger Gifte auf die Nerven der Glandula submaxillaris. Pflüger's Archiv. V. Bd.

2) Atropin und die Hemmungsnerven. Dorpat 1868.

3) Bemerkenswerth ist die auffallende Glätte der Haut, welche bei atropinisirten Thieren in der Regel eintritt, sowie die auffallende Zähigkeit des Secrets bei denselben.

auch bei rein örtlicher Anwendung prüfen lässt. Atropinlösung von 5 Proc. hebt, auf die Haut eines gut secernirenden Frosches gebracht, die Secretion völlig auf. Einpinseln von 10 proc. Kochsalzlösung ruft sie an den direct betroffenen Stellen wieder hervor, während an den übrigen Partien, die Atropinwirkung fortbesteht.

Nimmt man mit Stricker und Spina auf Grund der Beobachtungen und der Analogie der sonst dem Atropin zukommenden Drüsenwirkung an, dass dieses die Nervenendigungen in den Drüsen in erster Reihe schädigt, so geht aus dem Angeführten ohne Weiteres hervor, dass Senföl und Kochsalz, da sie trotz Atropin Secretion anregen, nicht auf die Nervenendigungen allein wirken können, dass sie somit eine unmittelbare Wirkung auf die Drüsenzellen entfalten müssen. Dies findet weiter Bestätigung in dem bereits erwähnten Umstand, dass die Drüsen, welche durch eine örtlich secretionshemmende Substanz, z. B. Tannin, in Unthätigkeit versetzt worden sind, darin auch verharren, wenn Senföl oder ähnlich wirkende Stoffe auf sie einwirken. Wir haben sonach allen Grund zu der Annahme, dass die örtlich secretionserregenden, wie die secretionshemmenden Stoffe ihre Wirkung auf Grund einer in den Drüsenzellen selbst veranlassten Veränderung entfalten. Ob sie daneben noch andere für die Secretion in Betracht kommende Elemente beeinflussen, entzieht sich noch der Beurtheilung.

Fasse ich zum Schlusse meine Beobachtungen zusammen, so ergiebt sich:

I. Es giebt eine grosse Anzahl von Stoffen (Metallsalze, Säuren, Gerbstoffe), welche an den Drüsen der Froschhaut und der Schleimhäute eine mehr oder minder ausgesprochene, stunden- — eventuell tagelang — anhaltende Secretionsverminderung bewirken. Aehnlich wirken auch die Chloride des Calciums und Baryums. Fast allen diesen Stoffen kommt die Fähigkeit zu, schon in grosser Verdünnung Globuline zu fällen.

II. Die Alkalien, alkalischen Erden, die alkalisch reagirenden uud viele neutral reagirende Salze der Alkalien, die polyvalenten Alkohole, sodann sehr zahlreiche flüchtige und einige nicht flüchtige als Reizmittel bekannte Stoffe bewirken in geeigneter Concentration Secretionsvermehrung.

III. In beiden Fällen handelt es sich wesentlich um eine directe Wirkung auf die secernirenden Elemente, die unabhängig ist vom Nervensystem und der Blutvertheilung.

Inwiefern diese Wirkungen bei den therapeutischen Effecten, welche mit Hülfe dieser Stoffe an Schleimhäuten erzielt werden

können, betheiligt sind, muss einer speciellen Betrachtung vorbehalten bleiben. Für viele pathologische Vorgänge, für die man solche Erfolge erwartet, ist die Betheiligung der einzelnen Gewebselemente an dem Gesammtbilde der Erkrankung noch nicht genügend untersucht, um dies sofort beurtheilen zu können. So ist nicht klargestellt, ob bei der sogenannten entzündlichen Secretion der katarrhalisch erkrankten Schleimhaut eine Hypersecretion der Drüsenelemente mit vorhanden ist, oder ob man es nur mit Exsudation, event. Eiterung zu thun hat. Andererseits ist auch die bei therapeutischer Verwendung secretionsbefördernder Mittel (z. B. Abführmittel) zu erzielende Absonderung nicht immer von pathologischer Transsudation zu trennen. Bei solcher Unsicherheit der Auffassung bleibt nichts übrig, als auch den therapeutischen Effect solcher Mittel nicht allein am Krankenbett, sondern auch mit experimentellen Methoden zu studiren. Ich behalte mir vor, über dahin gerichtete Versuche nach deren Abschluss ausführlich zu berichten.

XI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

82. Zur Pharmakologie der Camphergruppe.

Von

Dr. **Alexander-Lewin**,

Privatdocent an der militär-medicinischen Akademie in St. Petersburg.

(Mit 1 Abbildung.)

Zur Camphergruppe gehören bekanntlich ausser dem gewöhnlichen japanischen Campher noch eine ganze Reihe anderer Substanzen, wie Menthol, Borneol, Campherol u. s. w., welche dem japanischen Campher chemisch sehr nahe stehen und, soweit sie bis jetzt pharmakologisch untersucht worden, auch eine ähnliche physiologische Wirkung haben.

Die physiologische Wirkung des Camphers besteht, wie aus den Untersuchungen von Hoffmann[1]), Heubner[2]), Wiedemann[3]), Maki[4]), Pellacani[5]) u. s. w. erhellt, wesentlich aus folgenden Elementen:

1. allgemeine Krämpfe, welche aber nur bei Warmblütern zu beobachten sind; 2. curareartige Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven bei Kaltblütern; 3. Verlangsamung der Herzaction und — nach Heubner und Harnack und Wittkowsky[6]) — auch directe Erregung des Herzmuskels bei Kaltblütern; bei Warmblütern ist bisher keine Herzwirkung constatirt worden; 4. bedeutende Blutdrucksteigerung, bedingt durch die Erregung der vasomotorischen Centra des verlängerten Marks.

Am auffälligsten ist es, dass, wie gesagt, eine Herzwirkung des Camphers bei Warmblütern nicht beobachtet werden konnte. Dem gegenüber sprechen die klinischen Erfahrungen über die Anwendung

---

1) Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Camphers. Diss. Dorpat 1866.

2) Arch. d. Heilkunde. 1870. S. 334.

3) Dieses Archiv. VI. Bd.

4) Ueber die Wirkung des Camphers, Alkohols u. s. w. Diss. Strassburg 1883.

5) Dieses Archiv. XVII. Bd. 6) Ebenda. V. Bd.

des Camphers bei Collapszuständen einstimmig für das Vorhandensein einer solchen Wirkung. Ich entschloss mich deshalb, diesen Punkt der Campherwirkung an Warm- und Kaltblütern näher zu studiren.

Die bekannte Thatsache, dass der Campher, am besten in Form der Dämpfe angewandt, den Muscarinstillstand des Froschherzens aufzuheben vermag, weist schon darauf hin, dass derselbe den Herzmuskel direct afficirt. Zu demselben Schlusse führen auch die Versuche von Harnack und Wittkowsky. Ich studirte deshalb die Wirkung des Camphers auf das isolirte Herz mittelst des Williams-schen Apparats, welcher in der Form, wie er von Dreser und neuerdings von Durdufi gebraucht worden ist, die Veränderungen der Pulsfrequenz, des Pulsvolumens und der absoluten Kraft eines isolirten Froschherzens unter dem abwechselnden Einflusse des „reinen" und „vergifteten" Blutes zu registriren gestattet. Da Campher in wässrigen Flüssigkeiten sehr wenig löslich ist, so war eine absolute Dosirung unthunlich, und ich musste mich mit einer relativen begnügen. Defibrinirtes Kalbsblut wurde $^1/_4$ Stunde lang mit Campher tüchtig geschüttelt, filtrirt und mit 2 Vol. 0,6 proc. Kochsalzlösung verdünnt. Diese „gesättigte" Blutmischung, welche stark nach Campher roch, wurde dann wiederum mit 1, 2, 3 und mehr Vol. „reinen", d. h. eines mit 2 Vol. Kochsalzlösung verdünnten defibrinirten Blutes verdünnt.

Solche Versuche zeigten nun, dass sogar ganz geringe Mengen von Campher nicht nur die Pulsfrequenz stark herabsetzen, sondern auch die absolute Kraft des Herzmuskels und die Pulsvolumina erheblich vermindern. Dabei nimmt die absolute Kraft und das Pulsvolumen früher, als die Pulsfrequenz ab, so dass, wenn man den Campher nur kurze Zeit einwirken lässt, die absolute Kraft und das Pulsvolumen heruntergehen, während die Pulsfrequenz noch normal bleibt; ersetzt man dann rasch das „vergiftete" Blut durch das „reine", so tritt die Abnahme der Pulsfrequenz dennoch ein, während die absolute Kraft und das Pulsvolumen schon wieder die normale Höhe fast erreicht haben.

Einen solchen Versuch theile ich hier mit:

I.

Zeit	Dauer von 10 Contractionen in Sec.	Pulsvolumen in cm der Wassersäule	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
2 h 50 m	14	3,3	36	„Reines" Blut.
2 h 53 m	—	—	—	„Vergiftetes" Blut („gesättigt").
2 h 54 m	14	1,0	18	

Zeit	Dauer von 10 Contractionen in Sec.	Pulsvolumen in cm der Wassersäule	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
2 h 56 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
2 h 58 m	30	2,6	30	
3 h 02 m	17	3,4	32	
3 h 16 m	15	3,2	32	
3 h 19 m	—	—	—	„Vergiftetes“ Blut („gesättigtes“ mit 1 Vol. „reinen“ verdünnt).
3 h 20 m	16	3,0	30	
3 h 24 m	16	2,5	28	
3 h 25 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
3 h 53 m	16	2,8	28	
3 h 54 m	—	—	—	„Vergiftetes“ Blut („gesättigtes“ mit 1½ Vol. „reinen“ verdünnt).
3 h 57 m	28	0,5	20	
3 h 58 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
4 h 05 m	26	1,8	26	
4 h 10 m	16	2,4	28	

Diese Verlangsamung der Herzaction hängt nicht von einer Erregung der Hemmungsganglien des Herzens ab, weil Zusatz von einigen Milligramm Atropin zum „vergifteten“ Blute das Versuchsergebniss nicht im Geringsten ändert. Diese reine Muskelwirkung des Camphers besteht, wie es scheint, darin, dass die Elasticitätsverhältnisse der Muskelsubstanz bedeutend verändert werden. Ein mit Campher vergiftetes Froschherz erscheint auch beim Anfassen deutlich fester und strammer, als ein gesundes.

Um die Wirkung des Camphers möglichst unter denselben Bedingungen untersuchen zu können, unter denen sie im obenerwähnten Muscarinversuche zu Stande kommt, wurden auch Versuche in der Weise angestellt, dass die Vergiftung des Herzens vom Epicard aus, und zwar mit Campherlösungen sowohl, wie auch mit Campherdämpfen herbeigeführt wurde. Bei diesen Versuchen liess ich das Herz seine eigene Contractionscurve an der Trommel eines Baltzar'schen Kymographions vermittelst eines in das offene Knie des Manometers des Williams'schen Apparates eingebrachten Schwimmers aufschreiben. Das Herz tauchte dabei entweder abwechselnd in ein Schälchen mit „reinem“ oder mit „vergiftetem“ Blute, oder in eine kleine umgestülpte Glocke, welche innen theilweise mit einer Campherschicht überzogen war. Diese Versuche zeigten aber, dass auch unter diesen Bedingungen blos eine Verlangsamung der Herzaction stattfindet, und zwar hauptsächlich durch Verlängerung der Systole. Eine nennenswerthe Vergrösserung des Pulsvolumens, aus der man auf eine verstärkte Herzarbeit schliessen könnte, war nicht zu constatiren. Bei Steigerung des auf den Innenwänden des Herzens lastenden

Drucks (z. B. durch Höherstellen der das Herz speisenden Blutreservoirs), wodurch dem Herz die diastolische Ausdehnung erleichtert wird, geräth das Herz in lebhaftere Contractionen und die Pulse werden deutlich höher. Aehnliche Veränderungen der Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels werden bekanntlich auch bei Digitalinvergiftung beobachtet.

Bei Warmblütern ist, wie gesagt, irgend eine Herzwirkung seitens des Camphers bis jetzt nicht beobachtet worden. Die Steigerung des Blutdrucks, welche Campher herbeiführt, wird, wie Wielemann gezeigt hat, durch die Erregung der vasomotorischen Centren des verlängerten Marks bedingt. Es war nun natürlich sehr wünschenswerth, zu erfahren, ob der Campher nicht im Stande sei, auch ohne Mitwirkung der vasomotorischen Centren den Blutdruck zu steigern, um daraus eine erregende Wirkung des Camphers auf das Warmblüterherz indirect zu erschliessen. Zu diesem Zwecke wurden Versuche an tiefchloralisirten Kaninchen und Hunden angestellt. Nach Durchschneidung beider Vagi wurde den Thieren Chloralhydrat allmählich in die Vene injicirt, bis der Blutdruck dauernd auf das Minimum herabgedrückt war. Nachdem der letztere eine Zeit lang constant geblieben war, wurde Campher injicirt, und zwar entweder in den Magen als Emulsion aus Gummi arabicum oder Olivenöl, oder in die Vene als $^1/_2$ proc. wässrige Lösung, welcher 10—20 Proc. Alkohol beigegeben waren. Wenn es gelingt, an solchen Thieren, bei denen das Gefässsystem vollständig erschlafft ist und der Blutdruck nur noch durch die Thätigkeit des Herzens unterhalten wird, durch Campher eine namhafte Blutdrucksteigerung zu erzielen, so wäre dies ein überzeugender Beweis einer direct erregenden Wirkung des Camphers auf das Herz. Und in der That zeigten diese Versuche, dass einige Zeit nach Einführung des Camphers eine ganz erhebliche Steigerung des Blutdrucks eintritt, welche nicht selten das Doppelte der ursprünglichen Höhe beträgt. Beim Einführen des Camphers in den Magen dauert seine Wirkung längere Zeit, beim Einspritzen in die Vene geht sie bald vorüber, was übrigens angesichts der bekannten leichten Umwandlung des Camphers im Organismus leicht erklärlich erscheint.

Es mögen hier einige solche Versuche Platz finden.

II.

Kaninchen von 2430 g. 2 Stunden vor dem Versuche bekommt das Thier 2,0 Chloralhydrat durch die Magensonde injicirt. Tracheotomie. Beide Vagi durchschnitten. In die Speiseröhre wird eine Magensonde

eingebunden. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. Künstliche Athmung.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
3 h 25 m	44	90—100	Von 3 h. 25 m. bis 4 h. — m. werden allmählich noch 0,8 Chloralhydrat in die Vene eingespritzt.
4 h 2 m	42	24—30	
4 h 7 m	42	20—26	
4 h 10 m	42	18—23	Es wird 1,0 Campher (als Emulsion mit Gummi arabicum) durch die Magensonde injicirt.
4 h 12 m	42	18—21	
4 h 15 m	42	18—21	
4 h 20 m	42	24—28	
4 h 26 m	40	36—42	
4 h 27 m	40	40—46	
4 h 28 m	38	42—48	
4 h 30 m	40	43—48	

III.

Kaninchen von 2270 g. Tracheotomie. Beide Vagi durchschnitten. In die Speiseröhre wird eine Magensonde eingebunden. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. Künstliche Athmung.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
12 h 31 m	48	122—130	
12 h 35 m bis 1 h 27 m	—	—	2,0 Chloralhydrat nach und nach in die Jugularis injicirt.
1 h 27 m	38	26—30	
1 h 36 m	—	—	1,0 Campher (als Emulsion mit Gummi arabicum) durch die Magensonde injicirt.
1 h 52 m	36	50	
2 h — m	34	40	
2 h 5 m	32	42	
2 h 10 m	36	46	
2 h 17 m	32	50	
2 h 25 m	32	52	
2 h 50 m	24	60	
2 h 51 m	—	65	Erstickung 1 Minute.

IV.

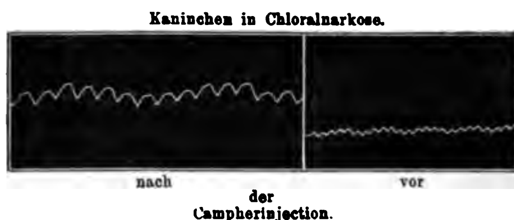
Kaninchen von 1950 g. Tracheotomie. Beide Vagi durchschnitten Künstliche Athmung. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
5 h 38 m	42	102—110	
5 h 39 m bis 6 h 15 m	—	—	1,8 Chloralhydrat in die Jugularis injicirt.
6 h 15 m	42	31—38	
6 h 16 m	—	36	1½ Min. Erstickung.
6 h 19 m	40	28	

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
6 h 26 m	40	26	
6 h 35 m	—	—	0,01 Campher in wässriger alkoholischer Lösung (10 Proc. Alkohol) in die Jugularis injicirt.
6 h 36 m	19	36	
6 h 46 m	18	28	
6 h 47 m	—	—	0,01 Campher in die Vene injicirt.
6 h 48 m	18	40	
6 h 52 m	19	32	
6 h 53 m	—	—	0,01 Campher in die Vene injicirt.
6 h 54 m	18	38	

Ausser der Blutdrucksteigerung verändert der Campher in diesen Versuchen auch den Charakter der Pulscurve; die einzelnen Contractionszacken werden viel grösser und höher, wie die nebenstehende Abbildung zeigt.

Kaninchen in Chloralnarkose.



der Campherinjection.

Da der Campher die vasomotorischen Centren stark reizt, so wirkt er dem Chloralhydrat entgegen, und wenn das Thier nicht allzu tief chloralisirt ist, so kann die interessante Erscheinung eintreten, dass nämlich Erstickung durch Unterdrückung der Respiration, welche am chloralisirten Thier vor der Campehreinführung keine oder so gut wie keine Blutdrucksteigerung herbeizuführen vermochte, auf der Höhe der Campherwirkung und der damit verbundenen Blutdrucksteigerung eine ganz bedeutende weitere Blutdrucksteigerung erzeugt, nach Ablauf der Campherwirkung aber wieder machtlos wird.

Ein solcher Versuch dürfte hier angeführt werden.

V.

Kaninchen von 1700 g. Tracheotomie. Künstliche Athmung. Beide Vagi durchschnitten. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
12 h 55 m	36	84—88	
12 h 56 m bis 1 h 7 m	—	—	1,2 Chloralhydrat allmählich in die Jugularis eingespritzt.
1 h 7 m bis 1 h 18 m	36	18—20	
1 h 18 m	—	20	Erstickung während $1^1/_2$ Minuten.
1 h 20 m	—	—	10 mg Campher in wässrig-alkoholischer Lösung in die Vene eingespritzt.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
1 h 25 m	38	20—22	
1 h 30 m	35	23—25,5	
1 h 33 m	38	27—30	
1 h 37 m	34	32—34	
1 h 41 m	34	36—38,5	
1 h 45 m	32	40—46	
1 h 48 m	—	84	Erstickung während 1½ Minuten.
1 h 50 m	26	58—60	
1 h 52 m	32	42—45	
1 h 54 m	35	38—40	
1 h 57 m	31	30,5—34	
2 h — m	31	25—26,5	
2 h 2 m	—	30	Erstickung während 1½ Minuten.

Eine solche Wirkung der Erstickung war aber keineswegs constant und speciell bei ganz tief chloralisirten Thieren nicht zu beobachten, bei denen aber die Blutdrucksteigerung bei Campherapplication nichtsdestoweniger in evidentester Weise auftrat. Wir müssen also annehmen, dass dem Campher ausser der vasomotorischen auch beim Warmblüter eine directe Herzwirkung zukommt.

In dem Bilde der Allgemeinwirkung des Camphers bei Kaninchen und Hunden tritt die Beeinflussung der Athmung klar zu Tage. Auch vom klinischen Standpunkte wird der Campfer für ein die darniederliegende Thätigkeit der Athmungsorgane mächtig anregendes Mittel gehalten. Es erschien demnach wünschenswerth, die Wirkung des Camphers auf die Athmung experimentell näher zu verfolgen. Ich benutzte zu diesem Zweck den von Dreser[1]) bei seinen Untersuchungen über das Lobelin zuerst gebrauchten speciellen Spirometer in der Form, wie er in der Arbeit von Jacobj[2]) beschrieben ist. Dieser einfache Apparat gestattet nicht nur die Veränderungen der Frequenz der Athemzüge, sondern auch der Tiefe derselben mit ausreichender Genauigkeit zu registriren.

Die Versuche wurden an Kaninchen mit intacten sowohl, wie auch besonders mit durchschnittenen Vagis angestellt, wodurch die Masse reflectorischer Einflüsse eliminirt wird, welche die Athmung des Kaninchens bei intacten Vagis so unregelmässig und veränderlich machen. Die Thiere wurden mit Urethan narkotisirt, welches wegen seines geringen Einflusses auf die Circulation und Athmung gewählt wurde. Irgend ein Narcoticum anzuwenden war schon deshalb nothwendig, weil sonst der Campher bekanntlich Krämpfe erzeugt, welche die Deutung der Versuche erschweren würden.

1) Dieses Archiv. XXVI. Bd. S. 253.

2) Ebenda. XXVII. Bd. S. 153.

Diese Versuche haben nun gezeigt, dass die Athemzüge nach mphereinführung erheblich tiefer werden (z. B. von 20,4—21,1 ccm f 27,4—28,6), dabei aber auch zuweilen etwas langsamer (z. B. von va 1,3 — 1,46 Sec. auf 1,6 Sec.). Die Verlangsamung ist aber nz unbedeutend, so dass das Gesammtergebniss, d. h. die Zahl der n- und) ausgeathmeten ccm Luft in der Zeiteinheit erheblich grösser rd (z. B. von 938 ccm auf 1144 in der Minute).

Es sei hier ein solcher Versuch angeführt.

VI.

Kaninchen von 1900 g. Mit Urethan narkotisirt. Tracheotomie.

Zeit	Secunden	Zahl der Exspirationen	Athemvolumen in ccm	Bemerkungen
h — m	—	—	—	Beide Vagi durchschnitten.
h 15 m	6	5	100	
h 15 m	6	5	95	Dauer der In- und Exspiration 1,3 Sec.
h 15 m	6	5	100	Jede Exspiration beträgt 20,4 ccm.
h 15 m	7½	5	105	In 1 Minute werden 938 ccm exspirirt.
h 15 m	7	5	110	
h 26 m	—	—	—	
h 26 m	7	5	110	
h 26 m	7	5	103	Dauer der In- und Exspiration 1,46 Sec.
h 26 m	7	5	105	Jede Exspiration beträgt 21,4 ccm.
h 26 m	8	5	105	In 1 Minute werden 865 ccm exspirirt.
h 26 m	7½	5	105	
h 33 m	—	—	—	10 mg Campher (in wässrig-alkoholischer Lösung) in die Vene eingespritzt.
h 35 m	8	5	130	
h 35 m	8	5	140	
h 35 m	7	5	130	
h 35 m	8	5	120	
h 35 m	8	5	125	
h — m	—	—	—	30 mg Campher subcutan injicirt.
h 8 m	7	5	130	
h 8 m	8	5	125	
h 8 m	8	5	130	
h 8 m	9	5	120	
h 8 m	8	5	125	
h 17 m	—	—	—	Noch 40 mg Campher subcutan injicirt.
h 22 m	7	5	130	
h 22 m	9	5	135	
h 22 m	8	5	125	Dauer jeder In- und Exspiration 1,6 Sec.
h 22 m	8	5	130	
h 22 m	7½	5	130	
h 30 m	7	5	160	
h 30 m	7	5	140	Jede Exspiration beträgt 28,6 ccm.
h 30 m	8	5	140	In 1 Minute werden 1144 ccm exspirirt.
h 30 m	8	5	135	
h 30 m	7	5	140	

Die schwere Löslichkeit des Camphers in den wässrigen Flüssig-:iten und die damit verbundene Schwierigkeit der Anwendung in ner für die Resorption günstigen Form, ferner die Flüchtigkeit seiner

Wirkung und die Gefährlichkeit grösserer Gaben, dies Alles lässt jeden Versuch, eine nach Art des Camphers wirkende, von diesen Mängeln freie Substanz für praktische Zwecke aufzufinden, als in hohem Maasse erwünscht erscheinen. Leider ist die Zahl der hierbei in Betracht kommenden Substanzen, insbesondere der Campherderivate, eine ziemlich geringe. Ich habe aus denselben zwei neulich beschriebene Aminbasen, das Bornylamin und den Amidocampher, einer eingehenderen Untersuchung unterzogen.

Das Bornylamin $C_{10}H_{19}N = C_8H_{14}<\begin{matrix}CH_2\\CH.\ NH_2\end{matrix}$ wurde von mir nach der von Leuckart und Bach angegebenen Methode dargestellt. In Bezug auf die chemischen Details verweise ich auf die Abhandlung der genannten Autoren.[1]) Ich verwandte zu meinen Versuchen das leicht lösliche salzsaure Salz der im freien Zustande in Wasser unlöslichen Base. Den Amidocampher $C_{10}H_{14}(NH_2)(HO)$ stellte ich nach R. Schiff[2]) durch Nitrirung von Bromcampher und Reduction des gebildeten Nitrocamphers mit Natriumamalgam dar. Es wurde ebenfalls das salzsaure Salz verwendet.

Die Allgemeinerscheinungen bei Fröschen sind nach Vergiftung mit den salzsauren Salzen beider Basen einander qualitativ durchaus ähnlich, obwohl quantitativ verschieden. Kleinere Dosen (0,005—0,006 Bornylamin, 0,01 Amidocampher), in einen Lymphsack gebracht, lassen die Thiere längere Zeit unbehelligt; erst nach 1 ½—2 Stunden werden die spontanen Bewegungen immer träger und seltener. Auf den Rücken gelegt, nehmen die Frösche nur mit Mühe die frühere Bauchlage wieder ein; später können sie dies nicht mehr thun und verharren in der Rückenlage. Starken mechanischen Reizen suchen sie durch schwache Sprünge zu entgehen. Dabei zeigen sich in den Muskeln der Extremitäten deutliche fibrilläre Zuckungen, welche theils als Zeichen der motorischen Parese, wobei die normale tonische Contraction in eine Anzahl von rythmischen Zuckungen zerfällt, aufzufassen sind, theils aber vielleicht auch Andeutungen eines nicht zum Ausbruch kommenden Krampfes sind. Deutliche Krämpfe, wie sie z. B. der Campfer bei Warmblütern, oder das sich eng an die Gruppe des Camphers anschliessende Pikrotoxin auch bei Fröschen hervorrufen, werden durch die beiden untersuchten Basen bei Fröschen ebensowenig wie durch den Campher erzeugt. Der Cornealreflex bleibt lange Zeit erhalten, später erlischt er. In diesem Stadium macht sich schon die später noch zu besprechende Abnahme der

1) Berichte der deutschen chem. Ges. 1887. S. 104.
2) Ebenda. 1880. S. 1402.

Erregbarkeit peripherer Nerven und bei Bornylamin auch die Verlangsamung der Herzaction bemerkbar; bei Amidocampher tritt letztere erst später ein. Endlich liegt der Frosch vollständig gelähmt da und reagirt selbst auf stärkste sensible Reize nicht mehr; die fibrillären Zuckungen sind verschwunden, die Respiration sistirt, der Herzschlag ist stark verlangsamt. Dieser Zustand dauert 24—30 Stunden; dann erholen sich die Thiere allmählich. Bei grösseren Gaben (0,01 Bornylamin, 0,02 Amidocampher) treten die obigen Erscheinungen schon nach 20 Minuten ein und dauern 2—3 Tage. Gaben von 0,03 Bornylamin und auch Amidocampher sind für den Frosch fast immer tödtlich.

Beim Kaninchen erzeugt das Bornylamin subcutan injicirt (0,3) nach etwa $^1/_2$ Stunde heftige Unruhe, starkes Zittern, das Thier schreit fortwährend, endlich kommt ein starker Krampfanfall mit Pendel- und Rollbewegungen, Opisthotonus, klonische Krämpfe der Kaumuskeln. Die Anfälle wiederholen sich alle 5—6 Minuten und werden leicht durch sensible Reize ausgelöst; sie lassen aber bald nach und es stellen sich Lähmungserscheinungen ein. Das Thier liegt auf der Seite, die Respiration wird dyspnoisch und dann immer schwächer, der Puls kaum fühlbar und der Tod tritt ungefähr $^1/_2$ Stunde nach dem ersten Krampfanfall ein. Der Amidocampher (0,3 in die Vene) erzeugt keine Krämpfe, sondern blos fortschreitende motorische und Herzparalyse. Grössere Dosen konnte ich wegen der geringen Quantität Amidocampher, über die ich verfügte, beim Kaninchen nicht anwenden. Dagegen riefen 0,05 Amidocampher einer weissen Maus subcutan injicirt schon nach 3 Minuten die heftigsten Krämpfe hervor, welche alsbald mit allgemeiner Paralyse und Tod endigten. Die krampferregende Wirkung auf den Warmblüter ist also auch dem Amidocampher unzweifelhaft eigen.

Bei näherer Betrachtung der pharmakologischen Wirkung dieser beiden Campherderivate mussten wir uns vor Allem die Frage vorlegen, ob dem Bornylamin und dem Amidocampher an Fröschen die charakteristische curareartige Wirkung des Camphers zukommt. Aus der Beschreibung der allgemeinen Erscheinung der Vergiftung mit diesen beiden Basen geht hervor, dass sie bei Fröschen allgemeine Paralyse erzeugen. Es ist leicht zu constatiren, dass diese Paralyse, wenigstens im Anfang, rein peripherer Natur ist. Wenn man bei einem Frosch den Ischiadicus durchschneidet und den peripheren Stumpf elektrisch reizt, so sieht man unter dem Einflusse des Bornylamins die Erregbarkeit des Nerven sehr schnell abnehmen; die Muskeln reagiren dabei auf directe Reizung ebenso gut wie vor der Vergiftung.

Wenn man den bekannten Cl. Bernard'schen Versuch wiederholt, d. h. eine A. iliaca unterbindet und Bornylamin (0,015) in einen Lymphsack injicirt, so überzeugt man sich, dass, während die Erregbarkeit des Ischiadicus der gesunden Seite rasch abnimmt, z. B. von 42 auf 28 cm Rollenabstand, die Erregbarkeit des Nerven auf der operirten Seite unverändert bleibt; erst weit später nimmt auch hier die Erregbarkeit etwas ab wegen des dauernden Blutabschlusses und vielleicht auch deshalb, weil mit der Zeit dennoch etwas Bornylamin in die operirte Extremität gelangt, durch die von Kölliker beschriebenen Anastomosen zwischen den Hautarterien des Kopfes und denen der hinteren Extremität.

Ganz ähnlich, aber bedeutend schwächer wirkt auch Amidocampher (0,02—0,03).

Nachdem die pharmakologische Uebereinstimmung der beiden Basen mit dem Campher in diesem Punkte festgestellt war, musste deren Verhalten in der Richtung der übrigen Campherwirkungen, nämlich in Bezug auf die Verlangsamung und Erregung der Herzaction untersucht werden.

Bei Fröschen erzeugt das Bornylamin (0,01—0,02), in einen Lymphsack oder direct ins Blut (in die V. abdominalis) eingeführt, schon nach 3—4 Minuten eine sehr bedeutende Verlangsamung der Herzaction (von 50 auf 30—20—12 Ventrikelcontractionen in 1 Minute). Dabei vermindert sich die Zahl der Contractionen der Vorhöfe nur unerheblich und es entsteht eine eigenthümliche — übrigens auch bei anderen Herzgiften und speciell bei Digitalin und Veratrin beobachtete — Dissociation des Vorhof- und des Ventrikelrythmus, so dass auf etwa 2 Vorhofscontractionen blos 1 Ventrikelcontraction folgt. Schliesslich erlahmt die Herzthätigkeit vollständig und es tritt ein diastolischer Stillstand ein, in welchem das Herz selbst auf mechanische Reize nicht mehr reagirt. Versuche mit dem Williams'schen Apparat ergaben dementsprechend, dass das Bornylamin schon in geringen Dosen (0,003 und selbst 0,0015 auf 45 ccm Blut) nicht nur die Herzaction verlangsamt, sondern auch das Pulsvolumen und die absolute Kraft bedeutend herunterdrückt.

Ein solcher Versuch möge hier als Beispiel Platz finden.

VII.

Zeit	Dauer von 10 Contractionen in Sec.	Pulsvolumen	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
3 h 17 m	15	2,8	42	Reines Blut.
3 h 37 m	15	2,7	40	

Zeit	Dauer von 10 Contractionen in Sec.	Puls-volumen	Absolute Kraft in mm Hg	Bemerkungen
h 38 m	—	—	—	Blut, welches 0,0015 Bornylamin auf 45 ccm enthält.
h 39 m	14	2,5	38	
h 47 m	15	2,2	32	
h 52 m	15	2,0	32	
h 56 m	—	—	—	Dem Blute werden noch 0,0015 Bornylam. zugesetzt.
h 59 m	17	1,8	30	
h 2 m	17	1,4	28	
h 6 m	18	1,0	26	
h 7 m	—	—	—	„Reines“ Blut.
h 11 m	18	1,7	32	
h 14 m	17	2,3	32	
h 20 m	17	2,5	32	
h 28 m	15	2,2	32	

Atropin in den Lymphsack injicirt oder bei Versuchen am Wil-ams'schen Apparat, dem „vergifteten“ Blute zugemischt, bleibt ohne le Wirkung. Dagegen hebt Bornylamin (0,002) den Muscarinstill-ind des Froschherzens schon nach 1—2 Minuten vollständig auf; das erz schlägt einige Zeit in normalem Tempo, die Diastole bleibt aber merhin etwas verlängert; dann werden die Herzcontractionen wie-r schwächer und langsamer, die Diastole zieht sich immer mehr die Länge und etwa 5—6 Minuten nach der Aufhebung des Musca-istillstandes steht das Herz wieder und diesmal unwiederbringlich Diastole still.

Ebenso wirkt Amidokampher, aber viel schwächer. Die Ver-igsamung der Herzaction tritt später ein und erreicht keinen so hen Grad. Um Herzparalyse und diastolischen Stillstand herbei-führen, bedarf es viel grösserer Gaben (0,03—0,04). Der Muscarin-llstand wird durch 0,004 Amidocampher prompt aufgehoben ohne chfolgende Herzparalyse, wie nach Bornylamin. Auch das Puls-lumen und die absolute Kraft werden erst durch bedeutend grössere osen (10 mg auf 45 ccm Blut) Amidocampher afficirt und auch dann ır unerheblich (Pulsvolumen in 20 Minuten von 3,7 auf 3,1; absolute raft von 40 auf 36).

Bei Warmblütern gestaltet sich das gegenseitige Verhältniss beider ıbstanzen etwas anders.

In die Vene injicirt, verursacht das Bornylamin (0,01) selbst bei ınz langsamer Einspritzung ein jähes Abfallen der Blutdruckcurve. ach einigen Minuten stellt sich aber der normale Blutdruck wieder r, wobei die Pulscurve noch eine Zeit lang bedeutende Unregel-ässigkeiten aufweist. Grosse Dosen (0,08—0,1) verursachen dauern-

den Abfall der Druckcurve, starke Unregelmässigkeiten des Pulses und schliesslich Tod durch Herzlähmung. Dieses Abfallen des Blutdrucks ist also durch rein locale Herzwirkung bedingt, um diese zu umgehen, spritzte ich später das Bornylamin subcutan ein. Bei subcutaner Einspritzung ziemlich grosser Dosen (0,4—0,5) geht der Blutdruck unbedeutend herunter, die Pulsfrequenz nimmt aber um mehr als das Doppelte ab (von 48 auf 22 in 10 Secunden); dabei werden die einzelnen Pulse erheblich (um das Dreifache) grösser und höher. Die Versuche wurden an curarisirten Kaninchen angestellt, um die krampferzeugende Wirkung des Bornylamins zu umgehen.

Nach der Durchschneidung der Vagi und nach Atropinisirung bleibt das Versuchsergebniss das gleiche.

Amidocampher wird in erheblich grösseren Dosen gut vertragen; 0,12 in 3 Gaben zu je 0,04 während 1 Stunde allmählich in die Vene injicirt afficiren weder den Blutdruck noch die Pulsfrequenz. Grössere Dosen (0,08—0,1) setzen den Blutdruck herab. Derselbe erhebt sich dann zwar wieder, erreicht aber nicht mehr die ursprüngliche Höhe. Wiederholt man die Gabe, so sinkt der Blutdruck dauernd, die Pulsfrequenz nimmt stark ab, die Pulse werden immer kleiner und schliesslich tritt der Tod durch Herzlähmung ein.

Bei chloralisirten Thieren mit durchschnittenen Vagis ist Amidocampher nicht im Stande, eine nennenswerthe Blutdrucksteigerung herbeizuführen, dagegen steigert das Bornylamin den Blutdruck in ganz eclatanter Weise, es bedarf aber dazu grosser Gaben (0,1) und an das Maximum der Blutdrucksteigerung schliessen sich unmittelbar Erscheinungen der beginnenden Herzlähmung an (starke Arythmie, Abfall der Blutdruckcurve, kleine Pulse).

Ein solcher Versuch möge hier angeführt werden.

VIII.

Kaninchen von 2040 g. Beide Vagi durchschnitten. Tracheotomie. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden.

Zeit	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen.
12 h 45 m	50	112 – 116	
12 h 46 m bis 1 h	—	—	1,0 Chloralhydrat nach und nach in die Vene injicirt. 12 h. 50 m. wird die künstliche Athmung eingeleitet.
1 h -- m	42	24	Erstickung 1 Minute lang.
1 h 8 m	—	19	
1 h 9 m bis 1 h 31 m	—	—	0,063 Bornylamin nach und nach injicirt. Der Blutdruck bleibt während dieser ganzen Zeit unverändert.
1 h 32 m	38	22—24	

	Zahl der Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
n	38	24—30	
n	—	34	Erstickung 1 Minute.
n	—	—	0,018 Bornylamin injicirt.
n	37	30—33	
n	38	40—45	
n	—	—	Vorübergehende Arythmie.
n	38	45—54	
n	—	—	Arythmie.
m			
n	42	56—62	
n	42	70—74	
n	—	94	Erstickung während 3/4 Minute.
n	—	—	0,018 Bornylamin injicirt.
n	36	36—44	Von da an dauernde Arythmie, Druckabfall, Abnahme der Pulsfrequenz.

ıne Vergleichung der Wirkung beider Basen auf die Athmung zwar ebenfalls einen graduellen Unterschied, während in der ır Wirkung eine grosse Uebereinstimmung mit dem Campher :ennbar zu Tage tritt.

ie Versuche wurden an Kaninchen in derselben Weise aust, wie bei Anwendung von Campher. Es zeigte sich, dass dem amin eine noch viel mächtigere erregende Wirkung auf die ng zukommt, als dem Campher selbst. Die Athemzüge werden , dabei aber tiefer, so dass das Gesammtvolumen der in der ıheit exspirirten Luft beinahe um 50 Proc. steigt, z. B. von 900 14 ccm in der Minute. Die Respiration wird keuchend, aber lass sich Zeichen einer Athemnoth, z. B. das Spielen der Nasenauskeln u. s. w., zeigen. Folgendes Versuchsprotokoll möge zur ation des Gesagten dienen.

IX.

aninchen von 2100 g. 1 Stunde vor dem Versuche 2,0 Urethan die Magensonde injicirt.

	Secunden	Zahl d. Exspirationen	Athemvolumen in ccm	Bemerkungen
m	—	—	—	Beide Vagi durchschnitten.
m	10	5	160	
m	11	5	150	Dauer einer (In- und) Exspiration 2,08.
m	11	5	160	Jede Exspiration beträgt 30 ccm.
m	10	5	155	In 1 Minute werden exspirirt 900 ccm.
m	10	5	160	
m	—	—	—	0,03 Bornylam. in die Jugularis injicirt.
m	9	5	175	
m	8 1/2	5	170	
m	9	5	175	
m	9	5	175	
m	8 1/2	5	175	

Zeit	Secunden	Zahl d. Exspirationen	Athemvol. in ccm	Bemerkungen
6 h 35 m	8	5	175	
6 h 35 m	7½	5	185	
6 h 35 m	8	5	170	
6 h 35 m	9	5	170	
6 h 35 m	9	5	170	
6 h 42 m	—	—	—	0,03 Bornylamin injicirt.
6 h 43 m	8	5	185	
6 h 43 m	8½	5	180	
6 h 43 m	9	5	180	
6 h 43 m	8	5	180	
6 h 43 m	8	5	180	
6 h 49 m	8½	5	185	
6 h 49 m	8½	5	180	Dauer einer (In- und) Exspiration 1,64 Sec.
6 h 49 m	8	5	180	Jede Exspiration beträgt 36,4 ccm.
6 h 49 m	8	5	180	In 1 Minute werden 1314 ccm exspirirt.
6 h 49 m	8	5	185	

Aehnlich wirkt auch der Amidocampher (0,08—0,15); aber erstens ist seine Wirkung bei Weitem nicht so ausgesprochen, und zweitens geht sie rasch vorüber. Es handelt sich dabei offenbar um eine ganz kurze, blos einige Minuten anhaltende Vertiefung und Beschleunigung der Athemzüge.

Es ist ohne Weiteres klar, dass den untersuchten Basen und ganz besonders dem Bornylamin alle charakteristischen Wirkungen des Camphers in hohem Maasse eigen sind. Es wird im pharmakologischen System die Gruppe des Camphers als mit der Gruppe der Toxine nahe verwandt angesehen und es kann nicht geleugnet werden, dass durch die Eigenschaften dieser Campherderivate der Campher der Toxingruppe noch näher gerückt erscheint. Namentlich ist in den Herzwirkungen des Camphers selbst und dieser seiner Derivate beim Warm- und theilweise auch beim Kaltblüter eine gewisse Analogie mit der Digitalinwirkung ganz unverkennbar.

Was das gegenseitige Verhältniss dieser Bestandtheile der Camphergruppe betrifft, so erscheint der Amidocampher als der quantitativ am schwächsten, das Bornylamin als der am stärksten wirksame Körper. Campher selbst nimmt ungefähr die Mitte ein. Nach Bornylamin treten aber die herzlähmenden Wirkungen verhältnissmässig früh in den Vordergrund, was wohl seiner therapeutischen Anwendung im Wege stehen dürfte. Wir sind aber nach dem, was wir gesehen haben, vollkommen berechtigt, unter den immerhin nicht sehr zahlreichen Campherderivaten, welche gut lösliche Verbindungen bilden, nach einer solchen zu suchen, welche alle klinisch in Betracht kommenden Wirkungen des Camphers in reiner Form ohne störende Nebenwirkungen besitzt. Eine solche Substanz wäre selbstverständlich eine wesentliche Bereicherung unseres Arzneischatzes.

XII.

Aus dem hygienischen Institut zu Freiburg i. B.

acteriologische Untersuchungen über putride Intoxication.

Von

Dr. med. Wilhelm Liermann.

Die vorliegende Arbeit verdankt ihre Entstehung bacteriologischen ntersuchungen, die ich im August und September vorigen Jahres im uftrage des Herrn Prof. Schottelius behufs Anfertigung einer issertation im Anschluss an einen interessanten Fall von Tetanus istellte.

Die Thatsache, dass damals der sichere Beweis noch nicht er·acht worden war, dass der sogenannte Nikolaier'sche Bacillus der leinige Erreger des Wundstarrkrampfs sei, und dass weiterhin auch e Art und Weise der Wirkung des tetanischen Virus noch nicht stgestellt war, hatte mich veranlasst, über die Wirkungen der in em tetanischen Material enthaltenen Bacterien auf den thierischen örper von Neuem bacteriologische Untersuchungen anzustellen.

Als diese Versuchsreihen eben abgeschlossen werden sollten, er:hien eine Veröffentlichung von S. Kitasato[1]), wonach die Reinichtung des Nikolaier'schen Bacillus, der sich als ein anaërobes acterium herausstellte, gelungen war.

Gewisse, nicht unmittelbar mit dem Tetanus im Zusammenhang ehende Beobachtungen aber, welche sich im Verlauf meiner oben wähnten Untersuchungen ergeben hatten, bewogen mich, denselben ›ch weiter nachzugehen und führten zu Ergebnissen, die allgemei:res Interesse beanspruchen dürften.

Da das mir von Prof. Schottelius zur bacteriologischen Unterchung übergebene tetanische Material nicht nur die Grundlage für e vorliegenden Versuche gebildet hat, sondern auch der Fall von undstarrkrampf, dem das Versuchsmaterial entnommen ist, für : Tetanusfrage von besonderem Interesse ist, so sei es zunächst

1) Ueber den Tetanusbacillus. Zeitschr. f. Hygiene 1889. VII. Bd. Heft 2.

gestattet, diesen Fall von Wundstarrkrampf, der im Februar 1887 an der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik zur Beobachtung kam, sowie die im Anschluss daran angestellten Versuche vorauszuschicken.

Johann St., 36 Jahre alt, Fabrikarbeiter, aus tuberculöser Familie stammend, wurde am 2. December 1886 wegen tuberculöser Erkrankung der Hand- und Fusswurzelknochen in die Klinik aufgenommen. Am 3. December 1886 wurde der linke 5. Metatarsalknochen wegen ausgedehnter Caries fast vollständig entfernt. Da die conservirende Behandlung der erkrankten Metacarpalknochen der rechten Hand sich erfolglos erwies, und auch unterdessen wieder ein Recidiv am linken Fuss eingetreten war, wurde am 1. Februar 1887 die Amputation des rechten Vorderarms ungefähr in der Mitte desselben vorgenommen. Am 3. und 4. Februar traten Temperatursteigerungen ein. Der Amputationsstumpf zeigte geringe entzündliche Reaction, die jedoch in den nächsten Tagen, ebenso wie die Temperatursteigerung wieder schwand. Am 8. Februar Abends klagte der Patient über Schmerzen im Nacken; am 9. Februar früh trat Kieferklemme ein, sowie Krampf der Schlund- und Nackenmusculatur. Die Krämpfe bestanden anfallsweise den ganzen Tag über fort. Patient vermochte nicht zu schlucken; das Sensorium war jedoch völlig frei. In der Nacht auf den 10. Februar wurden krampfartige Zusammenziehungen der Armmusculatur rechts beobachtet. Am 10. Februar früh steigerten sich die Krämpfe der Schlund- und Nackenmusculatur. Alle 2—3 Minuten wurde ein neuer Anfall ausgelöst. Kurz vor 9 Uhr Morgens trat unter Temperatursteigerung auf 40,5° der Exitus letalis ein, nachdem nur in der letzten Viertelstunde das Sensorium etwas benommen war.

Bei der Autopsie, die 2 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, konnte eine tuberculöse Erkrankung des Gehirns, des Rückenmarks und ihrer Häute durchaus ausgeschlossen werden. In Lungen, Leber und Nieren zeigten sich miliare Tuberkel.

In Anbetracht des nicht ganz gewöhnlichen Verlaufs dieses Falles von Wundstarrkrampf handelte es sich darum, post mortem festzustellen, dass man es hier wirklich mit einem typischen Fall von Tetanus zu thun hatte. Diese Frage liess sich sehr bald in positiver Weise durch angestellte Experimente lösen.

Eine grosse Reihe von Thieren, wie Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen, welche theils mit dem Wundsecret, theils mit ausgeschnittenen Muskel- und sonstigen Gewebsstücken aus der Nähe der am rechten Vorderarm befindlichen Amputationswunde geimpft wurden, gingen nach kurzer Zeit unter den charakteristischen Erscheinungen des Starrkrampfs zu Grunde; und zwar im Ganzen so, dass bei Einbringen einer gleich grossen Menge Infectionsmaterials die kleineren Thiere proportional ihrem Körpergewicht eher, als grössere Thiere verendeten, dass man aber andererseits durch Ein-

führung grösserer Mengen des Infectionsstoffes auch bei starken Kaninchen schon nach 36 Stunden den Tod unter den Erscheinungen des Tetanus herbeiführen konnte.

Die bacteriologische Untersuchung des Infectionsmaterials sowohl, als auch des Secrets aus der Impfstelle der verendeten Thiere ergab ein Gemisch von Spaltpilzen, in dem ausser den gewöhnlichen eiterbildenden Bacterien ein Stäbchen sich zeigte, welches der Form nach wohl das von Nikolaier beschriebene sein konnte. Versuche, die einzelnen Arten dieser Spaltpilze zu isoliren, gelangen nur in so weit, als es sich um bereits bekannte in ähnlichem Material vorkommende Bacterien handelte. Eine Thatsache aber, welche schon damals das Interesse erregte, war die, dass die Infectionskraft des zu allen diesen Experimenten benutzten Vorderarmstückes nicht nachliess, obgleich mehrere Wochen verflossen, und das Gewebsstück bald im geheizten Zimmer, bald tageweise des starken Fäulnissgeruches wegen bei Frosttemperatur im Freien sich befand.

Gerade dieser Umstand, dass trotz ganz extremer Aenderungen in der Temperatur und trotzdem sich auf dem faulenden Gewebe nach und nach durch Verunreinigungen die verschiedensten Bacterienarten ansammelten, die Kraft, Tetanus zu erzeugen, ungeschwächt erhalten blieb, gab die Veranlassung zu untersuchen, wie lange überhaupt unter den gewöhnlich eintretenden äusseren Bedingungen das tetanische Gift sich erhalten könne. Es lag ja sowohl die Möglichkeit vor, dass nach Beerdigung solcher Gewebstheile der Infectionsstoff zerstört würde, oder aber, dass er sich sehr lange erhalten könne. Zu dem Zwecke wurde der grössere Theil des bei der Section behufs weiterer Untersuchungen abgetrennten Vorderarmstücks Mitte März des Jahres 1887 in einen gewöhnlichen Blumentopf, der mit Erde aus dem Garten des hygienischen Instituts gefüllt wurde, verbracht. Dieser Blumentopf wurde zusammen mit einem zweiten, der nur mit Gartenerde angefüllt war, in dem freien Gartenland eingegraben.

Ein kleiner Theil des Vorderarmstücks wurde an der atmosphärischen Luft noch längere Zeit aufbewahrt und erwies sich noch nach mehreren Monaten infectionstüchtig. Schliesslich wurde dieser Theil des Infectionsmaterials durch innere Zersetzung und Verdunstung auf ein Minimum des an der Porzellanschale fest angetrockneten Materials reducirt, welches, wie die mikroskopische Untersuchung zeigte, zahlreiche Sporen enthielt, äusserer Umstände wegen aber experimentell und bacteriologisch nicht weiter behandelt werden konnte.

Ende Sommersemester 1887 fanden die letzten Erhebungen über

die Infectionstüchtigkeit des Materials statt. Anfang [illegible] nachdem also zwei weitere Jahre verstrichen waren und das in der Erde vergrabene tetanische Material, ebenso [illegible] des freien Gartens den verschiedenartigsten Witterungsein[illegible] Kälte, der Hitze, der Nässe und der Trockenheit ausgese[illegible] waren, wurden die Untersuchungen über die Haltbarkeit [illegible] schen Giftes von mir wieder aufgenommen.

Am [illegible] August wurden mit der in dem Blumentopf [illegible] Gewebsstücke in sich barg, enthaltenen Erde 6 weisse [illegible] impft, und zwar wurden 3 von dieser Erde direct [illegible] unter eine an der Schwanzwurzel gebildete Hauttasche [illegible] während [illegible] vermittelst [illegible] Spritze mit Erde, die [illegible] war, dass der Ausguss eben noch [illegible] Durchgängig war geimpft wurden. Am [illegible] August [illegible] [illegible] mittels [illegible] Spritze geimpften Mäuse mit [illegible] [illegible] an der Schwanzwurzel geimpften ausgesprochene [illegible] waren [illegible] sie am [illegible] August [illegible].

[illegible] Spritze geimpft [illegible] waren die [illegible] und zwar die geimpfte [illegible] [illegible] Die [illegible] war [illegible] Die Schwanzwurzel [illegible] geimpft [illegible] [illegible] Mäuse [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] [illegible]

[illegible]

Die Sectionen der mit diesen Erdproben geimpften Mäuse er-
aben den von fast allen bisherigen Forschern geschilderten Befund: eine besonderen wahrnehmbaren Veränderungen in den inneren Or-
anen. — Die stark gefüllte Harnblase, auf die aufmerksam gemacht orden ist, konnte in den meisten Fällen constatirt werden. — In em spärlichen Secret der Impfstelle fand sich in einem Gemisch n Kokken und Bacillen eine geringe Menge schlanker Stäbchen. Milz, Blut, Nerven- und Rückenmarksscheide konnte dieses Stäb-
en nicht, ja überhaupt gar keine Bacterien constatirt werden.

Da es sich bei den vorliegenden Untersuchungen zunächst darum ndelte, festzustellen, dass in der Erde des Blumentopfs, der die websstücke enthielt, das tetanische Gift noch vorhanden sei, so rden weitere bacteriologische Untersuchungen der Mikroorganismen r Impfstelle nicht angestellt.

Es ergiebt sich mithin aus diesen Beobachtungen, dass das anische Gift sehr lange Zeit, im vorstehenden Falle $2^1/_2$ Jahre voller Virulenz im Erdboden erhalten bleiben kann.

Controlversuche, welche mit der Erde aus verschiedenen Theilen s Institutsgartens, sowie mit der Erde des vergrabenen Control-
pfs angestellt wurden, fielen negativ aus.

Nachdem zur Zeit, als diese Erhebungen gemacht wurden, durch e Kitasato'sche Entdeckung ein weiteres Suchen nach dem Teta-
nsbacillus, sowie Versuche seiner Reinzüchtung hinfällig geworden aren, lag es um so mehr nahe, Beobachtungen weiter zu verfolgen, elche sich während der bacteriologischen Untersuchung des oben nannten tetanischen Materials ergeben hatten.

Von der Anschauung ausgehend, dass es sich beim Tetanus um ne Art von specifischer putrider Intoxication handele, welche wohl rch ein bestimmtes Bacteriengemisch hervorgebracht werde, wurden rsuche derart angestellt, dass zunächst die in dem Material ent-
ltenen, am leichtesten wachsenden Fäulnissbacterien im Gemische f ihre toxische Kraft hin geprüft wurden.

Um mir diese Bacterien vor die Augen zu führen, bediente ich ch des Plattenverfahrens, und zwar sowohl der Gelatine-, als auch r Agar-Agarplatten.

Es gelang auf diese Weise 9 verschiedene Bacterienarten zu iso-
en, und zwar:

Micrococcus cereus albus; Staphylococcus pyogenes aureus; Ba-
lus fluorescens putidus; Bacillus fluorescens liquefaciens; Bacterium eum; Proteus vulgaris; Bacillus subtilis; Bacillus saprogenes II; rlschnurbacillus.

Da die beiden an vorletzter und letzter Stelle angeführten Bacterienarten in den zugänglichen literarischen Hülfsmitteln noch nicht in vollständiger Weise beschrieben worden sind, so lasse ich in ge-

Name	Form, Anordnung	Beweglichkeit	Wachsthum	
			auf Platten	in Stichculturen
Bacillus saprogenes No. II.[1])	Stäbchen im Mittel 2,1 μ lang u. 0,7 μ breit, sich öfters zu zweien und zu längeren Ketten aneinanderlagernd.	Sehr beweglich.	Gelatine: Langs. Wachsthum. a) in der Tiefe: kleine gelbe, kugelige, feingekörnte Colonien mit scharfem Contur. Nach einigen Tagen erscheint eine doppelte Randzone. b) an der Oberfläche: gelbliche, sich etwas über die Oberfläche erhebende, an den Rändern stark ausgebuchtete körnige Colonien. Bei schwacher Vergrösserung erkennt man 3 Zonen, von denen die mittelste am dunkelsten erscheint.	Gelatine: Wächst lan in Form einer Nagelcu Am Eingang des Stichk schmutzig-weisse, gez Auflagerung. Längs des nals langsames, körn. W thum. Agar-Agar: Sehr rakteristisch im Strich. 12 Stund. erscheint die g Fläche wie mit feinsten pfen besprengt. Die C überzieht dann die Fl gleichmässig und nimm Dicke zu. Ursprünglich serhell, wird sie allmäl etwas opaker, weisslich-g von zäh-schleimiger sistenz.
Perlschnurbacillus.[2])	Die kurzen meist eingeschnürten Stäbchen mit abgerundeten Enden kommen einzeln oder als Doppelstäbchen vor.	Bewegung nicht constatirt.	Gelatine: Die Colonien erscheinen bei schwacher Vergrösserung als runde, dunkle, körnige Scheiben mit leicht rauher Oberfläche. Später bilden sich porzellanweisse Köpfchen, welche sich oberflächlich ausbreiten u. stark gewölbt sind.	Gelatine: Das Tiefenwa thum ist üppig, der g Stichkanal ist bald von Reihe weisser, perlsch artiger Kugeln ausgebu und hat eine knopfa Endanschwellung.

Ueberblicken wir die aus der Erde rein gezüchteten 9 Bacterienarten, so tritt auf den ersten Blick das Vorherrschen der Bacillen gegenüber den Kokken hervor. Es ist dies derselbe Befund, wie er sich stets bei Untersuchungen der Mikroorganismen des Bodens bietet: das Ueberwiegen der Bacillen gegenüber den Kokken. Letztere finden sich ja nachgewiesenermaassen gar nicht in den tieferen Erdschichten.

Um nunmehr jedes einzelne der 9 genannten Bacterien auf seine eventuellen pathogenen Eigenschaften hin zu untersuchen, legte ich des geeigneteren Impfmaterials wegen von allen diesen Spaltpilzen Bouillonculturen an. Mit jeder dieser Reinculturen wurden 4 Mäuse geimpft. Das Resultat der Impfung war in allen Fällen ein negatives.

1) Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten des Menschen.

2) Maschek, XXI. Jahresber. d. Communaloberrealschule zu Leitmeritz.

bräuchlicher Form die diesbezüglichen biologischen Notizen nachstehend folgen:

Wachsthum auf Kartoffeln	Wachsthum in Blutserum	Temperaturverhältnisse	Schnelligkeit des Wachsthums	Sporenbildung	Farbenproduction	Die Gelatine verflüssigt oder nicht
ehr langs. Wachs- m. Dicke, unregel- sige, fleischfar e, sehr zähe Auf- rung.	Wächst schnell unter Verbreitung eines intensiven fötiden Geruchs nach Schweissfüssen, den auch die Gelatine-, Agar-Agar- und Kartoffelculturen verbreiten.	Wächst sehr langsam bei Zimmertemperatur. Bei Bruttemperatur (42° C.) schon nach 6 Stunden üppiges Wachsthum.	Wächst schnell bei höherer Temperatur.			In den Gelatinestichculturen tritt nach mehreren Wochen Verflüssigung ein.
Vächst in Form s weisslich-gelben martig zerfliessen- und von Gas- chen durchsetzten gs.		Gedeiht schlecht bei höherer Temperatur.	Wächst schnell.		Bildet schmutzig weisslich-gelben Farbstoff.	Nicht verflüssigend.

Die Mäuse blieben am Leben und zeigten auch bei genauester Beobachtung nichts Abnormes.

Nachdem sich bei diesen Impfversuchen herausgestellt hatte, dass die genannten auf künstlichen Nährböden rein gezüchteten Bacterien für Mäuse keine pathogene Eigenschaften besassen, so wurden, da man daran denken konnte, dass vielleicht der Erdboden als solcher auf die Virulenz der Spaltpilze von Einfluss sein könne, nunmehr diese Impfversuche mit den 9 Erdreinculturen der betreffenden Bacterien angestellt.

Das Verfahren war dabei folgendes: Gewöhnliche Gartenerde wurde in Reagensgläschen gefüllt, dieselben mit einem Wattepfropfen verschlossen und in dem Autoclaven einem Druck von 3 Atmosphären ausgesetzt. Dass die Erde nun wirklich steril war, wurde dadurch erwiesen, dass kleine Partikel der sterilisirten Erde in der

Nährgelatine der Rollplatten durchaus keine Veränderungen hervorriefen.

In solche mit steriler Erde gefüllten Reagenscylinder wurde so viel von den einzelnen Bouillonreinculturen gebracht, dass die Erde, die durch den Sterilisirungsprocess von ihrer Feuchtigkeit verloren hatte, ihre normale Feuchtigkeit wieder erhielt. Um das Wachsthum der einzelnen Erdreinculturen mehr zu fördern, wurden dieselben in den Thermostaten von 30° C. gesetzt. Nach 72 Stunden zeigten sich alle diese Erdculturen gut entwickelt.

Allein auch die Impfversuche mit diesen Culturen hatten sämmtlich ein negatives Resultat.

Nunmehr konnte man die Erledigung der eigentlichen aufgestellten Frage gehen: ob und welches Gemisch dieser Bacterien pathogene Eigenschaften zeige?

Da es aber praktisch durchaus unausführbar erscheint, alle Combinationen dieser Versuchsreihen experimentell durchzuarbeiten — beträgt doch die Zahl der Mischungen, wenn man die Bacterien zu gleichen Theilen mischt, schon 517 —, so wurde zunächst nur der Versuch gemacht, ob das Gemisch aller 9 Bacterien zusammen, sei es im Bouillon oder in steriler Erde gezüchtet, für Thiere pathogen sei. Quantitative Mischungsverhältnisse der Bacterien mussten natürlich noch viel eher unberücksichtigt bleiben.

Zuerst wurde der Versuch mit den in Bouillon gezüchteten neun Reinculturen angestellt, und zwar wurde die Mischung sowohl in der Weise hergestellt, dass von jeder der 9 Bouillonreinculturen 1 ccm genommen und diese 9 ccm untereinander gemischt wurden. Eine zweite Mischung wurde derart vorgenommen, dass in 9 ccm steriler Bouillon je eine Platinöse voll der 9 einzelnen Gelatinestichculturen gebracht wurde. Beide Gemische wurden 12 Stunden in den Thermostaten von 30° C. gebracht. Das mikroskopische Präparat zeigte in beiden Gemischen, dass alle 9 Formen der Bacterien sich gut entwickelt hatten.

Mit jedem dieser Gemische wurden 4 Mäuse geimpft. Auch diese 8 Mäuse blieben am Leben. Derselbe Versuch mit dem in steriler Erde gezüchteten Bacteriengemisch fiel gleichfalls negativ aus.

Wenn sich somit ergeben hatte, dass die genannten Spaltpilzarten weder direct noch indirect durch Zersetzungsproducte der bis dahin angewandten Nährböden krank machend wirken konnten, so war damit nicht ausgeschlossen, dass sie durch Zersetzung anderer Nährsubstrate dennoch toxische Stoffe zu erzeugen im Stande seien.

Die Vermuthung, dass gerade das Eiweiss der thierischen Ge-

webe, vielleicht speciell der Muskeln für derartige Zersetzungen einen besonders günstigen Grundstoff bilde, wurde dadurch einigermaassen nahe gelegt, dass ja gerade dann, wenn Bacteriengemische auf zerfallendem Gewebe am Körper wachsen, die Erscheinungen putrider Intoxication wahrgenommen werden.

Auf Grund dieser Ueberlegung verschafften wir uns einen entsprechenden Nährboden in der Weise, dass wir in sorgfältig sterilisirte Reagensgläser unter grösstmöglicher Vorsicht Muskelfleischstückchen frisch geschlachteter Thiere einbrachten. Durch mehrtägiges Aufbewahren dieser Präparate bei Zimmertemperatur und im Brutkasten konnten die sterilen von einem gewissen Procentsatz verunreinigter Stücke ausgesondert werden.

Derartige sterile Muskelfleischstückchen wurden nun mit den neun in den Bereich der Untersuchung gezogenen Spaltpilzarten in der Art beschickt, dass auf jedem der einzelnen Fleischstücke eine Platinöse voll der 9 verschiedenen Gelatinestichculturen verstrichen wurde. Sowohl die geimpften, wie die ungeimpften Fleischstücke blieben mit einer Glasglocke überdeckt bei Zimmertemperatur in einer Glasschale stehen, deren Boden mit Wasser angefüllt war, um so ein zu schnelles Eintrocknen der Fleischstücke zu verhüten. Nachdem die geimpften Fleischstücke mehrere Tage bei Zimmertemperatur gestanden hatten, trat bei den meisten Culturen ein mehr oder minder intensiver Fäulnissgeruch auf. Dass die Bacterien ihre zersetzende Wirkung zu entfalten begannen, zeigte überdies auch der Belag, mit dem sich die Fleischstücke überzogen. Dieser Belag war, je nach der Fähigkeit der betreffenden Spaltpilzart, die Gelatine zu verflüssigen oder nicht, mehr oder weniger stark. So hatte z. B. Proteus vulgaris die Fleischstücke bis zum Flüssigwerden verdaut. Die Culturen von Bacillus fluorescens putidus und fluorescens liquefaciens zeigten, ebenso wie die Gelatineculturen, die grünlich fluorescirende Farbe.

Es kam nun zunächst die Frage in Betracht, ob jede der neun auf Fleisch gezüchteten Bacterienarten bereits für sich allein im Stande sei, bei Impfungen auf Thiere pathogen zu wirken. Zu diesem Zwecke wurden je 2 Mäuse mit den einzelnen Fleischculturen in der Weise geimpft, dass mit sterilen Instrumenten von jedem der durch die neun Bacterien zersetzten Fleischstücke kleine Partikel abgeschnitten und der Maus in eine an der Schwanzwurzel gebildete Hauttasche geschoben wurden. Das Resultat auch dieser Impfversuche war ein negatives.

Um nun die Impfversuche mit dem Gemisch aller 9 auf Fleisch gezüchteten Bacterien anzustellen, wurden von allen 9 Fleischrein-

culturen kleine Stücke abgeschnitten und diese in sterile Bouillon verbracht. Der Geruch, der schon nach 24 Stunden von diesem Gemisch verbreitet wurde, war ein äusserst intensiver und beinah erstickender. Am 2. Tage wurden mit diesem Gemisch 2 Mäuse geimpft. Am gleichen Tage wurde ein Theil dieses Gemisches in sterile Erde verbracht und diese Erdcultur 24 Stunden in den Thermostaten von 30° C. gesetzt.

Beide Mäuse verendeten und zwar die eine, die die grössere Dosis erhalten hatte, schon nach 14 Stunden, die zweite nach 24 Stunden.

Dass jedoch auch bei Uebertragungen von Thier zu Thier das in dem Gemisch enthaltene infectiöse Agens seine pathogene Kraft beizubehalten vermochte, zeigten folgende Impfversuche: Aus der Impfstelle einer verendeten Maus wurden zwei kleine schmutzig verfärbte Muskelstücke ausgeschnitten und je eine Maus an der Schwanzwurzel damit geimpft. Diese Mäuse verendeten nach 5 Tagen.

Ausser Mäusen zeigten sich sowohl Meerschweinchen, wie Kaninchen im höchsten Grade empfänglich für die Wirkungen dieses Gemisches. In demselben Maasse wirkte auch das in steriler Erde gezüchtete Fleischculturengemisch jederzeit pathogen.

Nachdem die pathogene Wirkung aller 9 Bacterien im Gemisch nunmehr sicher erwiesen war, musste jetzt weiterhin festgestellt werden, wie wenig von allen diesen Spaltpilzarten dazu gehörten, um dieselben Wirkungen hervorzubringen oder ob erst bei einer bestimmten Anzahl der in einem Gemisch vertretenen Bacterienarten pathogene Wirkungen sich äusserten.

Impfversuche mit willkürlich herausgegriffenen Mischungen von 8, 6, 4 und 2 Bacterienarten ergaben, ebenso wie das Gemisch aller neun Spaltpilze, stets dasselbe positive Resultat. Die Thiere verendeten nach 24—36 Stunden.

Da sich also auch Gemische, in denen zwei Bacterien vertreten waren, als pathogen erwiesen, wurden nunmehr, um in der einmal beschrittenen Versuchsrichtung zu einem Abschluss zu kommen, trotz der grossen Zahl der Versuchsvarianten die gesammten 36 Versuchsmöglichkeiten durchgeführt, die sich ergeben, wenn man die neun genannten Bacterien zu je zweien zusammenmischt.

Je 2 Mäuse wurden mit jedem der 36 Gemische geimpft, und zwar wurden der einen etwa 0,4 ccm und der anderen etwa 0,2 ccm injicirt.

Ueber die bei diesen Impfungen gewonnenen Resultate giebt die nachfolgende Tabelle Aufschluss.

ungsform	+ = verendet; Dosis = 0,4 ccm	— = nicht verendet; Dosis = 0,2 ccm	Mischungsform	+ = verendet; Dosis = 0,4 ccm	— = nicht verendet; Dosis = 0,4 ccm
ɔcc. cer. alb. . .. pyog. aur. .	+	+	19 { Bac. fluoresc. put. . Bac. subtilis	+	—
ɔcc. cer. alb. . ıores. put. . .	+	—	20 { Bac. fluoresc. put. . Bac. saprog. II . . .	—	—
ɔcc. cer. alb. . ıoresc. liquef.	+	+	21 { Bac. fluoresc. put. . Perlschnurbacillus .	+	+
ɔcc. cer. alb. . uteum	+	+	22 { Bac. fluoresc. liquef. . Bact. luteum	+	+
ɔcc. cer. alb. . ulgaris	+	+	23 { Bac. fluoresc. liquef. . Prot. vulgaris	+	+
ɔcc. cer. alb. . btilis	+	+	24 { Bac. fluoresc. liquef. . Bac. subtilis	+	+
ɔcc. cer. alb. . prog. II . . .	—	—	25 { Bac. fluoresc. liquef. . Bac. saprog. II . . .	—	—
ɔcc. cer. alb. . nurbacillus .	+	—	26 { Bac. fluoresc. liquef. . Perlschnurbacillus .	+	+
.. pyog. aur. . ıoresc. put. .	+	+	27 { Bact. luteum . . . . . Prot. vulgaris	+	+
.. pyog. aur. . ıoresc. liquef.	—	—	28 { Bact. luteum . . . . . Bacillus subtilis . . .	+	+
. pyog. aur. . uteum	+	+	29 { Bact. luteum . . . . . Bac. saprog. II . . .	—	—
.. pyog. aur. . ulg.	+	+	30 { Bact. luteum . . . . Perlschnurbacillus .	—	—
.. pyog. aur. . btilis	+	+	31 { Proteus vulgaris . . . Bacillus subtil. . . .	+	—
l. pyog. aur. . prog. II . . .	+	+	32 { Proteus vulgaris . . Bac. saprog. II . . .	+	—
.. pyog. aur. . nurbacillus .	—	—	33 { Proteus vulgaris . . Perschnurbacillus . .	+	+
ıoresc. put. . ıoresc. liquef.	+	+	34 { Bacillus subtilis . . . Bac. saprog. II . . .	+	+
ıoresc. put. . uteum	+	+	35 { Bac. subtilis . . . . . Perlschnurbacillus .	+	+
ıoresc. put. . s vulgaris . .	+	+	36 { Bac. saprog. II. . . . Perlschnurbacillus .	—	—

ʌus den Versuchen, wie sie in der vorstehenden Tabelle vor-ı, ist zwar, da es sich bei jedem dieser Versuche nur um iere handelt, kein abschliessendes Urtheil zu fällen. Will man indessen aus den Resultaten der Versuchsreihen eine Meinung ı, so ergiebt sich, dass im Allgemeinen ein Gemisch von nur n der gewöhnlich vorkommenden Spaltpilze, wenn sie auf frischem elfleisch gewachsen sind, für Mäuse pathogene Wirkungen hat. aber dennoch, wie es scheint, einige dieser Zweiergemische intensive, andere eine weniger intensive, einige sogar gar keine :he Wirkung ausüben, das geht daraus hervor, dass in den en Fällen alle beiden Versuchsthiere, in einigen Fällen nur eins lben, dann aber dasjenige, welches die grössere Quantität des

die Infectionstüchtigkeit des Materials statt. Anfang August 1889, nachdem also zwei weitere Jahre verstrichen waren und unterdessen das in der Erde vergrabene tetanische Material, ebenso wie die Erde des freien Gartens den verschiedenartigsten Witterungseinflüssen, der Kälte, der Hitze, der Nässe und der Trockenheit ausgesetzt gewesen waren, wurden die Untersuchungen über die Haltbarkeit des tetanischen Giftes von mir wieder aufgenommen.

Am 10. August wurden mit der in dem Blumentopf, der die Gewebsstücke in sich barg, enthaltenen Erde 6 weisse Mäuse geimpft, und zwar wurden 3 von dieser Erde direct kleine Partikel unter eine an der Schwanzwurzel gebildete Hauttasche geschoben, während 3 vermittelst Pravaz'scher Spritze mit Erde, die mit steriler Bouillon so verdünnt war, dass der Aufguss eben noch für die Spritze durchgängig war, geimpft wurden. Am 13. August fanden sich die 3 mittelst Pravaz'scher Spritze geimpften Mäuse todt vor, während 2 von den an der Schwanzwurzel geimpften ausgesprochen tetanische Erscheinungen boten, unter denen sie am 13. August Abends verendeten.

Bei den 3 vermittelst Pravaz'scher Spritze geimpften Mäusen waren die hinteren Extremitäten tetanisch nach hinten gestreckt, und zwar die geimpfte rechte Extremität in höherem Grade, als die linke. Die Fusssohle sah nach oben und die Zehen waren gespreizt. Die Schwanzspitze war nach oben und nach der geimpften Seite zu gerichtet. Dasselbe Bild boten auch die beiden am 13. August Abends verendeten Mäuse, nur dass in der tetanischen Streckung der hinteren Extremitäten kein Unterschied zu erkennen war. Die vorderen Extremitäten zeigten keine ausgesprochene tetanische Streckung, ein Beweis, dass das tetanische Gift schneller seine tödtliche Wirkung entfalten konnte, als bis sich die Krampferscheinungen auf den ganzen Körper hätten ausdehnen können. Bei den beiden letzteren Mäusen, deren tetanische Erscheinungen ich während des Lebens beobachten konnte, liessen sich jederzeit auf äussere Reize hin die typischen Krampferscheinungen hervorrufen. Während eines solchen Krampfanfalls vermochte man an den hinteren Extremitäten und an der Schwanzwurzel die auffallende Härte der Musculatur zu fühlen. Die Thiere bewegten sich nur auf den vorderen Extremitäten und schleiften die tetanisch nach oben gestreckten hinteren Extremitäten hinter sich her.

Dass es sich hier um typischen Tetanus handelte, war klar, um so mehr, als sowohl diese, als auch noch mehrere später angestellte Impfversuche dasselbe positive Resultat ergaben.

Die Sectionen der mit diesen Erdproben geimpften Mäuse ergaben den von fast allen bisherigen Forschern geschilderten Befund: keine besonderen wahrnehmbaren Veränderungen in den inneren Organen. — Die stark gefüllte Harnblase, auf die aufmerksam gemacht worden ist, konnte in den meisten Fällen constatirt werden. — In dem spärlichen Secret der Impfstelle fand sich in einem Gemisch von Kokken und Bacillen eine geringe Menge schlanker Stäbchen. In Milz, Blut, Nerven- und Rückenmarksscheide konnte dieses Stäbchen nicht, ja überhaupt gar keine Bacterien constatirt werden.

Da es sich bei den vorliegenden Untersuchungen zunächst darum handelte, festzustellen, dass in der Erde des Blumentopfs, der die Gewebsstücke enthielt, das tetanische Gift noch vorhanden sei, so wurden weitere bacteriologische Untersuchungen der Mikroorganismen der Impfstelle nicht angestellt.

Es ergiebt sich mithin aus diesen Beobachtungen, dass das tetanische Gift sehr lange Zeit, im vorstehenden Falle 2½ Jahre in voller Virulenz im Erdboden erhalten bleiben kann.

Controlversuche, welche mit der Erde aus verschiedenen Theilen des Institutsgartens, sowie mit der Erde des vergrabenen Controltopfs angestellt wurden, fielen negativ aus.

Nachdem zur Zeit, als diese Erhebungen gemacht wurden, durch die Kitasato'sche Entdeckung ein weiteres Suchen nach dem Tetanusbacillus, sowie Versuche seiner Reinzüchtung hinfällig geworden waren, lag es um so mehr nahe, Beobachtungen weiter zu verfolgen, welche sich während der bacteriologischen Untersuchung des oben genannten tetanischen Materials ergeben hatten.

Von der Anschauung ausgehend, dass es sich beim Tetanus um eine Art von specifischer putrider Intoxication handele, welche wohl durch ein bestimmtes Bacteriengemisch hervorgebracht werde, wurden Versuche derart angestellt, dass zunächst die in dem Material enthaltenen, am leichtesten wachsenden Fäulnissbacterien im Gemische auf ihre toxische Kraft hin geprüft wurden.

Um mir diese Bacterien vor die Augen zu führen, bediente ich mich des Plattenverfahrens, und zwar sowohl der Gelatine-, als auch der Agar-Agarplatten.

Es gelang auf diese Weise 9 verschiedene Bacterienarten zu isoliren, und zwar:

Micrococcus cereus albus; Staphylococcus pyogenes aureus; Bacillus fluorescens putidus; Bacillus fluorescens liquefaciens; Bacterium luteum; Proteus vulgaris; Bacillus subtilis; Bacillus saprogenes II; Perlschnurbacillus.

Da die beiden an vorletzter und letzter Stelle angeführten Bacterienarten in den zugänglichen literarischen Hülfsmitteln noch nicht in vollständiger Weise beschrieben worden sind, so lasse ich in ge-

Name	Form, Anordnung	Beweglichkeit	Wachsthum	
			auf Platten	in Stichculturen
Bacillus saprogenes No. II.[1])	Stäbchen im Mittel 2,1 μ lang u. 0,7 μ breit, sich öfters zu zweien und zu längeren Ketten aneinanderlagernd.	Sehr beweglich.	Gelatine: Langs. Wachsthum. a) in der Tiefe: kleine gelbe, kugelige, feingekörnte Colonien mit scharfem Contur. Nach einigen Tagen erscheint eine doppelte Randzone. b) an der Oberfläche: gelbliche, sich etwas über die Oberfläche erhebende, an den Rändern stark ausgebuchtete körnige Colonien. Bei schwacher Vergrösserung erkennt man 3 Zonen, von denen die mittelste am dunkelsten erscheint.	Gelatine: Wächst langs in Form einer Nagelcult Am Eingang des Stichkar schmutzig-weisse, gezac Auflagerung. Längs des I nals langsames, körn. Wac thum. Agar-Agar: Sehr c rakteristisch im Strich. N 12 Stund. erscheint die ga Fläche wie mit feinsten T pfen besprengt. Die Cul überzieht dann die Flä gleichmässig und nimmt Dicke zu. Ursprünglich w serhell, wird sie allmähl etwas opaker, weisslich-gr von zäh-schleimiger C sistenz.
Perlschnurbacillus.[2])	Die kurzen meist eingeschnürten Stäbchen mit abgerundeten Enden kommen einzeln oder als Doppelstäbchen vor.	Bewegung nicht constatirt.	Gelatine: Die Colonien erscheinen bei schwacher Vergrösserung als runde, dunkle, körnige Scheiben mit leicht rauher Oberfläche. Später bilden sich porzellanweisse Köpfchen, welche sich oberflächlich ausbreiten u. stark gewölbt sind.	Gelatine: Das Tiefenwac thum ist üppig, der ga Stichkanal ist bald von ei Reihe weisser, perlschn artiger Kugeln ausgebuch und hat eine knopfart Endanschwellung.

Ueberblicken wir die aus der Erde rein gezüchteten 9 Bacterienarten, so tritt auf den ersten Blick das Vorherrschen der Bacillen gegenüber den Kokken hervor. Es ist dies derselbe Befund, wie er sich stets bei Untersuchungen der Mikroorganismen des Bodens bietet: das Ueberwiegen der Bacillen gegenüber den Kokken. Letztere finden sich ja nachgewiesenermaassen gar nicht in den tieferen Erdschichten.

Um nunmehr jedes einzelne der 9 genannten Bacterien auf seine eventuellen pathogenen Eigenschaften hin zu untersuchen, legte ich des geeigneteren Impfmaterials wegen von allen diesen Spaltpilzen Bouillonculturen an. Mit jeder dieser Reinculturen wurden 4 Mäuse geimpft. Das Resultat der Impfung war in allen Fällen ein negatives.

1) Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten des Menschen.

2) Maschek, XXI. Jahresber. d. Communaloberrealschule zu Leitmeritz.

bräuchlicher Form die diesbezüglichen biologischen Notizen nachstehend folgen:

Wachsthum auf Kartoffeln	in Blutserum	Temperaturverhältnisse	Schnelligkeit des Wachsthums	Sporenbildung	Farbenproduction	Die Gelatine verflüssigt oder nicht
ehr langs. Wachsn. Dicke, unregelsige, fleischfar e, sehr zähe Auflrung.	Wächst schnell unter Verbreitung eines intensiven fötiden Geruchs nach Schweissfüssen, den auch die Gelatine-, Agar-Agar- und Kartoffelculturen verbreiten.	Wächst sehr langsam bei Zimmertemperatur. Bei Bruttemperatur (42° C.) schon nach 6 Stunden üppiges Wachsthum.	Wächst schnell bei höherer Temperatur.			In den Gelatinestichculturen tritt nach mehreren Wochen Verflüssigung ein.
Fächst in Form s weisslich-gelben nartig zerfliessen- und von Gaschen durchsetzten ıgs.		Gedeiht schlecht bei höherer Temperatur.	Wächst schnell.		Bildet schmutzig weisslich-gelben Farbstoff.	Nicht verflüssigend.

Die Mäuse blieben am Leben und zeigten auch bei genauester Beobachtung nichts Abnormes.

Nachdem sich bei diesen Impfversuchen herausgestellt hatte, dass die genannten auf künstlichen Nährböden rein gezüchteten Bacterien für Mäuse keine pathogene Eigenschaften besassen, so wurden, da man daran denken konnte, dass vielleicht der Erdboden als solcher auf die Virulenz der Spaltpilze von Einfluss sein könne, nunmehr diese Impfversuche mit den 9 Erdreinculturen der betreffenden Bacterien angestellt.

Das Verfahren war dabei folgendes: Gewöhnliche Gartenerde wurde in Reagensgläschen gefüllt, dieselben mit einem Wattepfropfen verschlossen und in dem Autoclaven einem Druck von 3 Atmosphären ausgesetzt. Dass die Erde nun wirklich steril war, wurde dadurch erwiesen, dass kleine Partikel der sterilisirten Erde in der

Nährgelatine der Rollplatten durchaus keine Veränderungen hervorriefen.

In solche mit steriler Erde gefüllten Reagenscylinder wurde so viel von den einzelnen Bouillonreinculturen gebracht, dass die Erde, die durch den Sterilisirungsprocess von ihrer Feuchtigkeit verloren hatte, ihre normale Feuchtigkeit wieder erhielt. Um das Wachsthum der einzelnen Erdreinculturen mehr zu fördern, wurden dieselben in den Thermostaten von 30° C. gesetzt. Nach 72 Stunden zeigten sich alle diese Erdculturen gut entwickelt.

Allein auch die Impfversuche mit diesen Culturen hatten sämmtlich ein negatives Resultat.

Nunmehr konnte man die Erledigung der eigentlichen aufgestellten Frage gehen: ob und welches Gemisch dieser Bacterien pathogene Eigenschaften zeige?

Da es aber praktisch durchaus unausführbar erscheint, alle Combinationen dieser Versuchsreihen experimentell durchzuarbeiten — beträgt doch die Zahl der Mischungen, wenn man die Bacterien zu gleichen Theilen mischt, schon 517 —, so wurde zunächst nur der Versuch gemacht, ob das Gemisch aller 9 Bacterien zusammen, sei es im Bouillon oder in steriler Erde gezüchtet, für Thiere pathogen sei. Quantitative Mischungsverhältnisse der Bacterien mussten natürlich noch viel eher unberücksichtigt bleiben.

Zuerst wurde der Versuch mit den in Bouillon gezüchteten neun Reinculturen angestellt, und zwar wurde die Mischung sowohl in der Weise hergestellt, dass von jeder der 9 Bouillonreinculturen 1 ccm genommen und diese 9 ccm untereinander gemischt wurden. Eine zweite Mischung wurde derart vorgenommen, dass in 9 ccm steriler Bouillon je eine Platinöse voll der 9 einzelnen Gelatinestichculturen gebracht wurde. Beide Gemische wurden 12 Stunden in den Thermostaten von 30° C. gebracht. Das mikroskopische Präparat zeigte in beiden Gemischen, dass alle 9 Formen der Bacterien sich gut entwickelt hatten.

Mit jedem dieser Gemische wurden 4 Mäuse geimpft. Auch diese 8 Mäuse blieben am Leben. Derselbe Versuch mit dem in steriler Erde gezüchteten Bacteriengemisch fiel gleichfalls negativ aus.

Wenn sich somit ergeben hatte, dass die genannten Spaltpilzarten weder direct noch indirect durch Zersetzungsproducte der bis dahin angewandten Nährböden krank machend wirken konnten, so war damit nicht ausgeschlossen, dass sie durch Zersetzung anderer Nährsubstrate dennoch toxische Stoffe zu erzeugen im Stande seien.

Die Vermuthung, dass gerade das Eiweiss der thierischen Ge-

webe, vielleicht speciell der Muskeln für derartige Zersetzungen einen besonders günstigen Grundstoff bilde, wurde dadurch einigermaassen nahe gelegt, dass ja gerade dann, wenn Bacteriengemische auf zerfallendem Gewebe am Körper wachsen, die Erscheinungen putrider Intoxication wahrgenommen werden.

Auf Grund dieser Ueberlegung verschafften wir uns einen entsprechenden Nährboden in der Weise, dass wir in sorgfältig sterilisirte Reagensgläser unter grösstmöglicher Vorsicht Muskelfleischstückchen frisch geschlachteter Thiere einbrachten. Durch mehrtägiges Aufbewahren dieser Präparate bei Zimmertemperatur und im Brutkasten konnten die sterilen von einem gewissen Procentsatz verunreinigter Stücke ausgesondert werden.

Derartige sterile Muskelfleischstückchen wurden nun mit den neun in den Bereich der Untersuchung gezogenen Spaltpilzarten in der Art beschickt, dass auf jedem der einzelnen Fleischstücke eine Platinöse voll der 9 verschiedenen Gelatinestichculturen verstrichen wurde. Sowohl die geimpften, wie die ungeimpften Fleischstücke blieben mit einer Glasglocke überdeckt bei Zimmertemperatur in einer Glasschale stehen, deren Boden mit Wasser angefüllt war, um so ein zu schnelles Eintrocknen der Fleischstücke zu verhüten. Nachdem die geimpften Fleischstücke mehrere Tage bei Zimmertemperatur gestanden hatten, trat bei den meisten Culturen ein mehr oder minder intensiver Fäulnissgeruch auf. Dass die Bacterien ihre zersetzende Wirkung zu entfalten begannen, zeigte überdies auch der Belag, mit dem sich die Fleischstücke überzogen. Dieser Belag war, je nach der Fähigkeit der betreffenden Spaltpilzart, die Gelatine zu verflüssigen oder nicht, mehr oder weniger stark. So hatte z. B. Proteus vulgaris die Fleischstücke bis zum Flüssigwerden verdaut. Die Culturen von Bacillus fluorescens putidus und fluorescens liquefaciens zeigten, ebenso wie die Gelatineculturen, die grünlich fluorescirende Farbe.

Es kam nun zunächst die Frage in Betracht, ob jede der neun auf Fleisch gezüchteten Bacterienarten bereits für sich allein im Stande sei, bei Impfungen auf Thiere pathogen zu wirken. Zu diesem Zwecke wurden je 2 Mäuse mit den einzelnen Fleischculturen in der Weise geimpft, dass mit sterilen Instrumenten von jedem der durch die neun Bacterien zersetzten Fleischstücke kleine Partikel abgeschnitten und der Maus in eine an der Schwanzwurzel gebildete Hauttasche geschoben wurden. Das Resultat auch dieser Impfversuche war ein negatives.

Um nun die Impfversuche mit dem Gemisch aller 9 auf Fleisch gezüchteten Bacterien anzustellen, wurden von allen 9 Fleischrein-

culturen kleine Stücke abgeschnitten und diese in sterile Bouillon verbracht. Der Geruch, der schon nach 24 Stunden von diesem Gemisch verbreitet wurde, war ein äusserst intensiver und beinah erstickender. Am 2. Tage wurden mit diesem Gemisch 2 Mäuse geimpft. Am gleichen Tage wurde ein Theil dieses Gemisches in sterile Erde verbracht und diese Erdcultur 24 Stunden in den Thermostaten von 30° C. gesetzt.

Beide Mäuse verendeten und zwar die eine, die die grössere Dosis erhalten hatte, schon nach 14 Stunden, die zweite nach 24 Stunden.

Dass jedoch auch bei Uebertragungen von Thier zu Thier das in dem Gemisch enthaltene infectiöse Agens seine pathogene Kraft beizubehalten vermochte, zeigten folgende Impfversuche: Aus der Impfstelle einer verendeten Maus wurden zwei kleine schmutzig verfärbte Muskelstücke ausgeschnitten und je eine Maus an der Schwanzwurzel damit geimpft. Diese Mäuse verendeten nach 5 Tagen.

Ausser Mäusen zeigten sich sowohl Meerschweinchen, wie Kaninchen im höchsten Grade empfänglich für die Wirkungen dieses Gemisches. In demselben Maasse wirkte auch das in steriler Erde gezüchtete Fleischculturengemisch jederzeit pathogen.

Nachdem die pathogene Wirkung aller 9 Bacterien im Gemisch nunmehr sicher erwiesen war, musste jetzt weiterhin festgestellt werden, wie wenig von allen diesen Spaltpilzarten dazu gehörten, um dieselben Wirkungen hervorzubringen oder ob erst bei einer bestimmten Anzahl der in einem Gemisch vertretenen Bacterienarten pathogene Wirkungen sich äusserten.

Impfversuche mit willkürlich herausgegriffenen Mischungen von 8, 6, 4 und 2 Bacterienarten ergaben, ebenso wie das Gemisch aller neun Spaltpilze, stets dasselbe positive Resultat. Die Thiere verendeten nach 24—36 Stunden.

Da sich also auch Gemische, in denen zwei Bacterien vertreten waren, als pathogen erwiesen, wurden nunmehr, um in der einmal beschrittenen Versuchsrichtung zu einem Abschluss zu kommen, trotz der grossen Zahl der Versuchsvarianten die gesammten 36 Versuchsmöglichkeiten durchgeführt, die sich ergeben, wenn man die neun genannten Bacterien zu je zweien zusammenmischt.

Je 2 Mäuse wurden mit jedem der 36 Gemische geimpft, und zwar wurden der einen etwa 0,4 ccm und der anderen etwa 0,2 ccm injicirt.

Ueber die bei diesen Impfungen gewonnenen Resultate giebt die nachfolgende Tabelle Aufschluss.

ıngsform	+ = verendet; Dosis = 0,4 ccm	— = nicht verendet; Dosis = 0,2 ccm	Mischungsform	+ = verendet; Dosis = 0,4 ccm	— = nicht verendet; Dosis = 0,4 ccm
cc. ccr. alb. . pyog. aur. .	+	+	19 { Bac. fluoresc. put. . Bac. subtilis	+	—
cc. cer. alb. . ores. put. . .	+	—	20 { Bac. fluoresc. put. . Bac. saprog. II . . .	—	—
cc. cer. alb. . oresc. liquef.	+	+	21 { Bac. fluoresc. put. . Perlschnurbacillus .	+	+
cc. cer. alb. . teum	+	+	22 { Bac. fluoresc. liquef. . Bact. luteum	+	+
cc. cer. alb. . .lgaris	+	+	23 { Bac. fluoresc. liquef. . Prot. vulgaris	+	+
cc. cer. alb. . ɔtilis	+	+	24 { Bac. fluoresc. liquef. . Bac. subtilis	+	+
cc. ccr. alb. . ırog. II . . .	—	—	25 { Bac. fluoresc. liquef. . Bac. saprog. II . . .	—	—
cc. ccr. alb. . .urbacillus .	+	—	26 { Bac. fluoresc. liquef. . Perlschnurbacillus .	+	+
pyog. aur. . oresc. put. .	+	+	27 { Bact. luteum . . . . . Prot. vulgaris	+	+
pyog. aur. . ɔresc. liquef.	—	—	28 { Bact. luteum . . . . . Bacillus subtilis . . .	+	+
pyog. aur. . teum	+	+	29 { Bact. luteum . . . . . Bac. saprog. II . . .	—	—
pyog. aur. . ılg.	+	+	30 { Bact. luteum . . . . Perlschnurbacillus .	—	—
pyog. aur. . tilis	+	+	31 { Proteus vulgaris . . . Bacillus subtil. . . .	+	—
pyog. aur. . ırog. II . . .	+	+	32 { Proteus vulgaris . . Bac. saprog. II . . .	+	—
pyog. aur. . ıurbacillus .	—	—	33 { Proteus vulgaris . . Perschnurbacillus . .	+	+
oresc. put. . oresc. liquef.	+	+	34 { Bacillus subtilis . . . Bac. saprog. II . . .	+	+
oresc. put. . .teum	+	+	35 { Bac. subtilis . . . . . Perlschnurbacillus .	+	+
oresc. put. . vulgaris . .	+	+	36 { Bac. saprog. II . . . . Perlschnurbacillus .	—	—

us den Versuchen, wie sie in der vorstehenden Tabelle vor-, ist zwar, da es sich bei jedem dieser Versuche nur um ɜre handelt, kein abschliessendes Urtheil zu fällen. Will man ıdessen aus den Resultaten der Versuchsreihen eine Meinung , so ergiebt sich, dass im Allgemeinen ein Gemisch von nur ı der gewöhnlich vorkommenden Spaltpilze, wenn sie auf frischem lfleisch gewachsen sind, für Mäuse pathogene Wirkungen hat. aber dennoch, wie es scheint, einige dieser Zweiergemische ıtensive, andere eine weniger intensive, einige sogar gar keine ıe Wirkung ausüben, das geht daraus hervor, dass in den n Fällen alle beiden Versuchsthiere, in einigen Fällen nur eins ben, dann aber dasjenige, welches die grössere Quantität des

Impfstoffes bekommen hatte, und in einigen anderen Fällen keins der beiden geimpften Thiere verendete.

Da die Sectionen aller mit diesen Fleischculturgemischen geimpften Thiere fast durchweg dieselben Resultate ergaben, so soll nunmehr erst am Schlusse aller dieser Impfversuche des Näheren auf die Ursache, die den Tod der geimpften Thiere herbeigeführt hat, eingegangen werden.

Diese Todesursache ist hier sicherlich in einer putriden Intoxication zu suchen. Denn, wenn man den nach unseren heutigen Auffassungen wohl nicht immer scharf anzugebenden Unterschied zwischen putrider Intoxication und Septicämie dahin präcisirt, dass als Septicämie ein Zustand bezeichnet wird, bei welchem von der Wunde, resp. Impfstelle aus Mikroorganismen in das lebende Gewebe aufgenommen werden und hier ihre tödtlich wirkende Infectionskraft äussern, und wobei ferner diese aufgenommenen Organismen bei Uebertragungen dauernd ihre Virulenz zeigen, während als putride Intoxication ein Zustand zu bezeichnen ist, bei welchem von einer inficirten Wunde aus Stoffe in den Körper aufgenommen werden, welche toxisch wirken, ohne dass dabei die Mikroorganismen selbst in den Körper übergehen, so müssen die in Rede stehenden Todesfälle als durch putride Intoxication bedingte bezeichnet werden.

Bei allen verendeten Thieren zeigte nämlich nur die mikroskopische Untersuchung des sehr spärlichen Secrets der Impfstelle das betreffende Bacteriengemisch, die inneren Organe zeigten keine wahrnehmbaren Veränderungen.

Nunmehr am Schlusse der angestellten Versuche angelangt, sei es mir gestattet, auf den Untersuchungsgang und die dabei gewonnenen Resultate noch einen kurzen Rückblick zu werfen.

Nachdem sich zunächst die 9 genannten Bacterien auf den gebräuchlichen Nährböden und in Erde gezüchtet als nicht pathogen gezeigt hatten, und auch das Gemisch aller dieser Spaltpilze, unter denselben Bedingungen gezüchtet, ebenfalls sich als nicht schädlich für Thiere erwies, ergaben sich positive Resultase bei den Impfversuchen mit dem Gemisch der 9 Bacterien, wenn man die einzelnen auf frischem Fleisch züchtete. Auch die weiteren Versuche mit Gemischen, in denen eine geringere Anzahl Bacterien vertreten war, ja die grösste Zahl der Mischungen der 36 Versuchsvariationen, bei denen je zwei Bacterien gemischt waren, zeigten dasselbe positive Resultat.

Fragen wir nach den Gründen, weshalb bei Wechsel des Nährbodens sich die Eigenschaften der Bacterien auch in Bezug auf ihre

Wirkung auf den thierischen Organismus ändern, so sind dieselben wohl darin zu suchen, dass die durch die Bacterien veranlasste chemische Zersetzung des Nährbodens sich je nach der Zusammensetzung dieses Nährbodens verschieden gestaltet, und die bei dieser Zersetzung gebildeten Stoffwechselproducte jedesmal andere sind.

Dass, will man die zersetzenden Wirkungen, die die Bacterien auf das thierische Gewebe selbst ausüben, des Näheren ergründen, ein Nährboden wie das frische Muskelfleisch noch Veranlassung zu weiteren lohnenden Versuchen geben wird, ist offenbar. Aber hier müssen die bacteriologischen Untersuchungsmethoden Hand in Hand gehen mit den chemischen, wenn es gelingen soll, diesen verschiedenen von den Bacterien durch Zersetzung des Nährbodens gebildeten Spaltproducten eine feste Gestalt zu geben.

Die Untersuchungen Brieger's haben gezeigt, dass es wohl möglich ist, diese Stoffwechselproducte chemisch darzustellen. In seinen Untersuchungen über Ptomaine [1]) weist er auf das Klarste nach, dass es „die Beschaffenheit des Nährbodens ist, die maassgebend ist für die Synthesen bildende Kraft der Bacterien".

So gelang es ihm, aus dem Fleisch von Säugethieren, das er der zersetzenden Kraft von Bacterien aussetzte, das giftige Neurin darzustellen, während das faulende Fischfleisch das nicht minder giftige Muscarin zu erzeugen vermag.

Während Brieger bei der chemischen Darstellung dieser bei der Fäulniss des Fleisches sich bildenden Ptomaine die dabei in Frage kommenden Bacterien keiner näheren bacteriologischen Untersuchung unterwarf, haben sich die vorliegenden Versuche gerade damit beschäftigt, die Wirkungen der Spaltproducte des durch ganz bestimmte Bacterienarten zersetzten Muskelfleisches näher zu ergründen. Weiterhin beweisen dieselben Untersuchungen, dass nicht nur von der Beschaffenheit des Nährbodens die Beschaffenheit der von den Bacterien gebildeten Zersetzungsproducte abhängt, sondern es scheinen auch, wenn man ein und denselben Nährboden der Zersetzung durch verschiedentliche Bacterien unterwirft, in einzelnen Fällen die Zersetzungsproducte andere zu sein.

Es ergiebt sich dies aus der Verschiedenheit der Resultate bei den Impfungen mit den Zweiergemischen. Es zeigten sich nämlich, wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, 8 von diesen Mischungen als absolut wirkungslos auf den thierischen Organismus, ein Beweis, dass die von diesen bestimmten Zweiergemischen gebildeten Stoff-

---

1) L. Brieger, Ueber Ptomaine. Berlin 1885.

wechselproducte andere sein müssen, als die von den anderen Gemischen gebildeten.

Schon aus dieser verhältnissmässig sehr kleinen Reihe von Versuchen geht hervor, in welcher Vielgestaltigkeit sich die von den Bacterien gebildeten Zersetzungsproducte zeigen können, und welch einer grossen Zahl eingehender Untersuchungen es bedürfen wird, um all die mannigfachen Formen dieser Stoffwechselproducte kennen zu lernen.

Dass mit der Lösung dieser und ähnlicher Fragen dann der Weg gebahnt sein wird zu einem grösseren und weiteren Felde der Thätigkeit, nämlich zur praktischen Verwerthung der biologischen Eigenschaften der Mikroorganismen, sowie ihrer physiologischen Wirkungen auf den thierischen Organismus, liegt auf der Hand.

Einen kleinen Beitrag zur Lösung solcher Fragen zu liefern, war Zweck der vorliegenden Untersuchungen.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Schottelius, spreche ich für die freundliche Unterstützung bei meinen Arbeiten in seinem Laboratorium, sowie für die eingehende Durchsicht der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

XIII.

Einfaches Verfahren den Punkt maximaler Arbeitsleistung eines Muskels an experimentell gefundenen Curven zu construiren.

Von

Dr. O. Wiener

Assistent am physikalischen Institut zu Strassburg i. E.

(Mit 5 Figuren.)

Bei Untersuchungen über die Veränderung der Leistungsfähigkeit eines Muskels, welche derselbe beispielsweise unter dem Einfluss von Giften erleidet, wird bisweilen als charakteristische Grösse das Maximum der äusseren Arbeit angegeben, welche für gleichbleibende Reizstärken bei der Ueberwindung einer bestimmten äusseren Kraft geleistet wird. Dieses Maximum pflegt an der Hand einer experimentell gefundenen Curve bestimmt zu werden, bei der als Abscisse die äussere Kraft, z. B. ein zu hebendes Gewicht, und als Ordinate der unter Ueberwindung dieser Kraft zurückgelegte Weg, z. B. die Hubhöhe jenes Gewichts, aufgetragen wurde. Die geleistete äussere Arbeit ist dann jeweils gleich dem Product von Abscisse und Ordinate und wird daher für jeden Punkt der Curve durch das von den Ordinaten desselben und den Coordinatenaxen begrenzte Rechteck dargestellt (s. die schraffirten Rechtecke der Fig. 1).

Die Ermittlung des Maximums der Arbeit ist somit auf die geometrische Aufgabe zurückgeführt, den Punkt der Curve zu suchen, für welchen die Grösse jenes Rechtecks ein Maximum wird. Die Lösung derselben ist für den Fall bekannt[1]), dass die Curve aus einer geraden Linie besteht, welche die Axen auf ihrer positiven Seite schneiden (z. B. die Gerade AB in Fig. 1). Das Maximum tritt dann für die Mitte der von den Axen auf der Geraden ausgeschnittenen Strecke ein (in Fig. 1 der Punkt P, wobei $AP = PB$).

Eine allgemeine Lösung aber für den Fall, dass jene Curve aus einer beliebig gekrümmten Linie besteht, scheint bisher nicht bekannt

1) Vgl. Hermann, Handb. d. Physiologie. I. Bd. 1. Thl. S. 76.

zu sein. Man war also darauf angewiesen, entweder einen analytischen Ausdruck für die experimentell gefundene Curve aufzustellen und dann nach dem üblichen analytischen Verfahren das Maximum zu berechnen, oder die Arbeit in einer zweiten Curve graphisch aufzutragen und deren maximale Erhebung über die Abscissenaxe festzustellen.

Den Anlass, mit der bezeichneten Aufgabe mich zu beschäftigen, erhielt ich durch Herrn Dr. Dreser, welcher bei seiner Arbeit „Ueber die Messung der durch pharmakologische Agentien bedingten Veränderungen der Arbeitsgrösse und der Elasticitätszustände des Skeletmuskels“ [1]) ebenfalls auf dieses Problem geführt wurde und mir davon Mittheilung machte. Ich gelangte zu einem Satz, welcher dasselbe allgemein löst und in einer einfachen Verallgemeinerung der Lösung für den Fall der geraden Linie besteht. Er gestattet unmittelbar an der experimentell gefundenen Curve das Arbeitsmaximum zu bestimmen. Da derselbe, wie mir von fachmännischer Seite versichert wird, bei Untersuchungen wie die oben citirte praktische Verwendung finden kann, so sei mir erlaubt, hier kurz darüber zu berichten.

Der Satz lautet:

Liegt in einem Punkt der Curve ein Arbeitsmaximum vor, so ist seine Entfernung von den beiden Coordinatenaxen, längs der in ihm gezogenen Tangente gemessen, gleich gross.

Also entspricht z. B. in Fig. 1 dem Punkt P ein Arbeitsmaximum, so ist auf der durch ihn an die Curve gelegten Tangente AB das Stück $AP = PB$ (ebenso in Fig. 4).

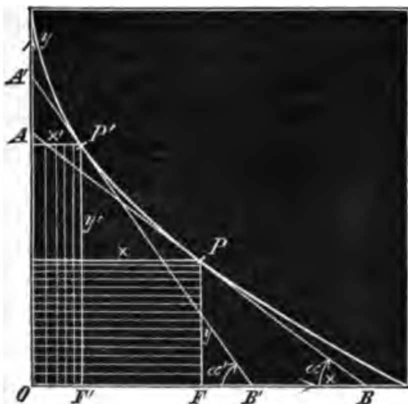


Fig. 1.

Die Umkehrung dieses Satzes ist nicht richtig; denn das Gleiche gilt für einen Punkt, in dem ein Minimum oder überhaupt ein momentaner Stillstand in der Aenderung der zugehörigen Arbeit vorliegt. Die Lösung der Aufgabe bedarf also einer Vervollständigung, die durch den folgenden Satz gegeben wird:

Um zu erfahren, nach welcher Seite der Curve hin in einem beliebigen Punkt derselben die Arbeit zunimmt,

1) Dieses Archiv. XXVII. Bd. S. 50.

ziehe man die Tangente in diesem Punkt und vergleiche auf derselben seine Entfernung von den Coordinatenaxen: dann nimmt nach der Seite des grösseren Abschnittes auf der Tangente die Arbeit zu und nach der Seite des kleineren ab.

So ist in Fig. 1 für den Punkt P' auf der durch ihn gezogenen Tangente $A'B'$ die Entfernung nach B' grösser als nach A'; hier nimmt also die Arbeit in Richtung nach B' zu und nach A' ab.

Beweis dieser Sätze:

Seinen P_1 und P_2 (s. Fig. 2) zwei benachbarte Punkte der Curve; P_1 habe die Coordinaten x und y, P_2 davon verschiedene um die absoluten Beträge dx und dy. Dann erhält man die Arbeit für den Punkt P_2 aus derjenigen für den Punkt P_1, wenn man von der letzteren das (vertical schraffirte) Rechteck $x\,dy$ abzieht und das (horizontal schraffirte) $y\,dx$ zuzählt. Liegt ein Arbeitsmaximum vor, so müssen diese beiden Rechtecke einander gleich sein; also $y\,dx = x\,dy$, oder $\frac{y}{x} = \frac{dy}{dx}$. Fallen die beiden Punkte P_1 und P_2 zu einem einzigen P zusammen, so geht ihre Verbindungslinie in die Tangente im Punkt P über, und $\frac{dy}{dx}$ wird gleich $tg\,\alpha$, wenn α den Winkel der Tangente mit der x-Axe bedeutet (s. Fig. 1); $tg\,\alpha$ ist dann gleich $\frac{y}{x_1}$, wobei x_1 die Strecke FB darstellt. Es folgt also für den Fall eines Maximums $\frac{y}{x} = \frac{y}{x_1}$, also $x = x_1$; da aber PF zur y-Axe parallel läuft, so ist dann auch $AP = PB$, was zu beweisen war. Es wird zugleich ersichtlich, dass dieselbe Beziehung für den Fall gilt, wenn in P ein Minimum oder überhaupt ein momentaner Stillstand für die Arbeitsänderung vorliegt.

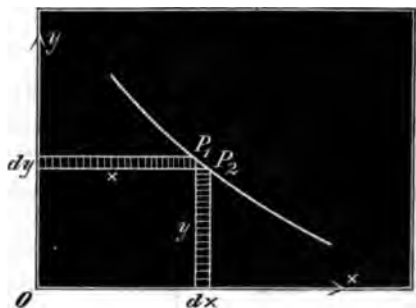


Fig. 2.

Zum Beweis des zweiten Satzes nehme man an, die Arbeit für einen Punkt P_2' sei grösser als diejenige für den benachbarten P_1'; dann muss das für P_2' hinzugekommene Rechteck grösser als das hinweggefallene sein; also $y'dx' > x'dy'$. Hieraus folgt $\frac{y'}{x'} > \frac{dy'}{dx'}$, oder $\frac{y'}{x'} > tg\,\alpha'$, wenn α' wieder den Winkel der in P' gezogenen Tangente mit der x-Axe bedeutet (s. Fig. 1); setzt man hier die Strecke $F'B' = x_2$, so folgt weiter $\frac{y'}{x'} > \frac{y'}{x_2}$; d. h. $x_2 > x'$ und $P'B' > A'P'$.

Man kann noch auf eine andere Weise den Verlauf der Arbeit einfach übersehen. Bekanntlich stellt die Gleichung $x.y =$ Constante eine gleichseitige Hyperbel dar, deren Asymptoten die Coordinatenaxen sind.

Bei einer gleichseitigen Hyperbel, deren Asymptoten als Coordinatenaxen dienen, ist demnach die Arbeit ($x.y$) für jeden Punkt gleich gross[1]); für diese Curve wird die Arbeit, als Function von x aufgetragen, durch eine zur x-Axe parallele Linie dargestellt.

Wird also eine beliebige Curve von einer solchen Hyperbel, deren Asymptoten aber mit den Coordinatenaxen jener Curve zusammenfallen müssen, berührt, so findet in dem Berührungspunkt ein momentaner Stillstand der Arbeitsänderung statt. So an allen Berührungspunkten der in Fig. 3 ausgezogenen Curven mit der gestrichelt gezeichneten

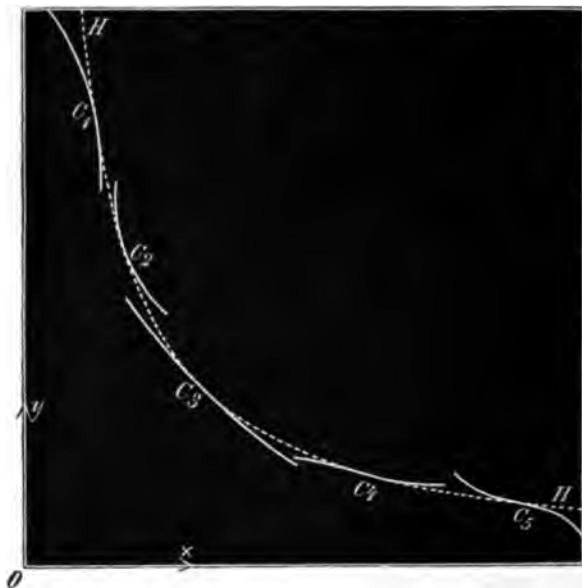


Fig. 3.

gleichseitigen Hyperbel. Die Entscheidung, wo ein Maximum oder Minimum der Arbeit vorliegt, ist nun sehr einfach. Sind die beiden Curvenzweige, wie bei C_1 und C_3, auf derjenigen Seite der Hyperbel gelegen, auf der sich der Coordinatenanfangspunkt O befindet, d. h.

1) In Uebereinstimmung mit dem obigen ersten Satz wird bekanntlich bei dieser Curve das von den Asymptoten auf einer jeden Tangente ausgeschnittene Stück in deren jeweiligem Berührungspunkt halbirt.

auf der äusseren Hyperbelseite, so liegt ein Maximum vor; denn dann wird die Arbeit nach beiden Seiten hin kleiner, als sie an der Berührungsstelle mit der Hyperbel war. Bei allen Curven wie C_1, welche von O aus gesehen concav erscheinen, kann es sich daher stets nur um ein Maximum handeln. Bei convexen Curven findet nur dann ein solches statt, wenn die Krümmung der Curve, wie bei C_3, an der Berührungsstelle kleiner als die der Hyperbel ist. Ist sie grösser, wie bei C_2, so liegt ein Minimum vor. Befinden sich die beiden Zweige der Curve an der Berührungsstelle, wie bei C_4 und C_5, auf verschiedenen Seiten der Hyperbel, so tritt weder Maximum noch Minimum ein, sondern nur ein momentaner Stillstand in der Zunahme der Arbeit, wie bei C_4, oder in der Abnahme, wie bei C_5.

Praktisch verwerthet man den obigen Satz, um an einer experimentell gewonnenen Curve das Arbeitsmaximum aufzusuchen, in folgender Weise. Man nehme in die eine Hand ein Lineal und in die andere einen Zirkel und verschiebe das erstere so lange an der Curve hin, bis der letztere annähernd die Gleichheit der beiden Strecken am Lineal vom Berührungspunkt bis zu den Coordinatenaxen ergiebt (z. B. in Fig. 4, $AP = PB$). An dieser Stelle ziehe man die Tangentente. Fällt dann die Mitte M des auf ihr durch die Coordinatenaxen ausgeschnittenen Stückes schon mit dem Berührungspunkt P zusammen, so ist M ($= P$) der gesuchte Punkt; wenn nicht, so ziehe man bei M eine neue Tangente und verfahre wie zuvor, bis man eine solche gefunden hat, bei der M mit P zusammenfällt.

Dabei sollte man denken, dass für den Fall Tangente und Curve ein anscheinend grösseres Stück gemeinsam haben, in der constructiven Bestimmung des Berührungspunktes eine Schwierigkeit entstehen könnte. Bei der vorliegenden Aufgabe liegt indess ja auch für die Tangente im Punkt M ein Arbeitsmaximum vor, wenn $AM = MB$; so lange der Punkt M also noch dem mit der Curve gemeinsamen Stück angehört, kann er nicht weit von dem das Arbeitsmaximum der Curve bezeichnenden P entfernt sein. Bei Weitem ausreichende Genauigkeit wird daher meistens erzielt, wenn man darauf besteht, dass M in die Mitte des der Tangente und Curve gemeinsamen Stückes zu liegen kommt. Ich verzichte deshalb darauf, die bekannte Construction des Berührungspunktes der Tangente an eine verzeichnete Curve hier wiederzugeben.

Nach dem mitgetheilten Verfahren habe ich an einigen Curven, die auch eine leichte Berechnung des Arbeitsmaximums gestatteten, dieses aufgesucht und fand dasselbe mit dem berechneten innerhalb der Genauigkeitsgrenze der Zeichnung in Uebereinstimmung.

Zum Schlusse verweise ich noch auf die nachstehenden Figuren, welche das Verfahren illustriren. Die in Fig. 4 verzeichnete Curve

besitzt im Punkte P ein Arbeitsmaximum; denn es ist $AP = PB$ und ausserdem berührt die Curve in P eine der besprochenen gleichseitigen Hyperbeln (in der Figur gestrichelt gezeichnet) von aussen. Die

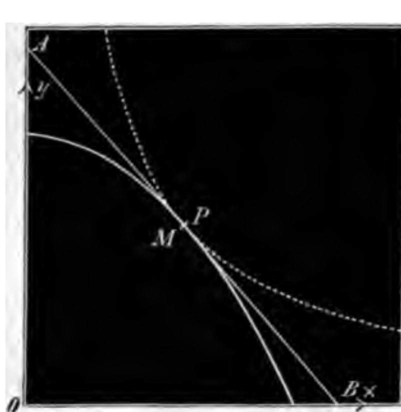


Fig. 4.

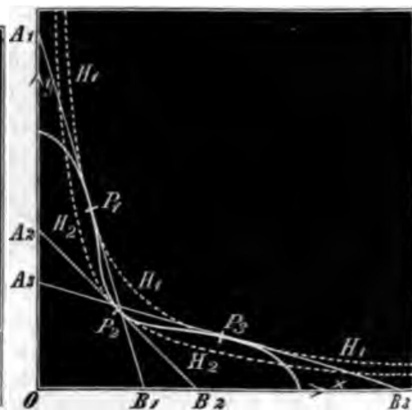


Fig. 5.

Curve in Fig. 5 besitzt zwei Arbeitsmaxima in P_1 und P_3 ($A_1 P_1 = P_1 B_1$, und $A_3 P_3 = P_3 B_3$) und ein Minimum in P_2 ($A_2 P_2 = P_2 B_2$). In den beiden ersten Punkten berührt die Curve nämlich eine gleichseitige Hyperbel (H_1) von aussen, in P_2 aber eine solche (H_2) von innen.

XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu München.

Zur Kenntniss der giftigen Wirkung der schwefligen Säure und ihrer Salze.

Von

Dr. Ludwig Pfeiffer,

Assistenten am hygienischen Institut zu München.

Die Kenntniss der giftigen Wirkung der schwefligen Säure auf die höher organisirten Thiere und namentlich auf den Menschen ist trotz einer über Jahrhunderte ausgedehnten Verwendung derselben im Haushalte des Menschen zu einem befriedigenden Abschluss bisher noch nicht gelangt.

Dass die schweflige Säure in der am häufigsten auftretenden Form als Gas, unserer Athmungsluft beigemengt, giftig wirkt, ist freilich schon längst bekannt und durch directe Beobachtung am Menschen wie durch Versuche an Thieren über allen Zweifel gestellt. Allein bis in die letzten Jahre, bis auf die Versuche Ogata's sind eingehende Untersuchungen über den Grad der Giftigkeit, über die Ursache der Giftigkeit und den Angriffspunkt im Körper niemals unternommen worden, noch viel weniger aber darüber, ob die schweflige Säure, in anderer Form als Lösung oder Salz und auf anderen Wegen als durch die Respirationsorgane in den Körper aufgenommen, ebenfalls giftige Wirkung entfaltet. Heute, wo aus später zu erläuternden Gründen die Frage der Giftigkeit, speciell der Grenzen der Schädlichkeit, sehr an Bedeutung gewonnen hat, ja möglicherweise schon in der allernächsten Zeit vor das Forum der Gerichtsbarkeit tritt, reicht das Wenige, was durch Erfahrung und Experiment bisher in unseren Besitz gekommen ist, nicht mehr aus, und es erschien mir als dringendes Bedürfniss, die giftigen Eigenschaften der schwefligen Säure nach allen Richtungen hin einer neuerlichen Durchforschung zu unterziehen. Die dabei nöthigen Experimentaluntersuchungen sind unter Leitung des Herrn Prof. Tappeiner im phar-

makologischen Laboratorium ausgeführt worden, einzelne chemische Versuche habe ich im hygienischen Institut erledigt.

Bevor ich die Ergebnisse der Arbeit im Nachstehenden mittheile, möchte ich Herrn Prof. Tappeiner für die gütige Unterstützung und Herrn Geh. Rath v. Pettenkofer, sowie Herrn Obermedicinalrath v. Voit für ihren Rath und ihre Anregung meinen aufrichtigsten Dank an dieser Stelle erstatten.

Vorausschicken möchte ich auch noch in Kürze, was die Literatur an Angaben über die Wirkung der schwefligen Säure bisher geboten hat, denn einmal enthalten dieselben doch manches Brauchbare, das zur Vervollständigung meiner Untersuchungen nicht zu entbehren ist, und andererseits werden daraus die Lücken unserer bisherigen Kenntniss und das Bedürfniss der Neubearbeitung am besten ersichtlich.

Die meisten und die ältesten Literaturangaben, letztere ausschliesslich, beziehen sich auf die giftige Wirkung der schwefligen Säure in gasförmigem Zustand, des Schwefeldioxyds (SO_2), und betonen hauptsächlich die intensive Wirkung derselben auf die Schleimhäute der Respirationsorgane und ihre Eigenschaft, das Blut hochgradig zu verändern.

Bassianus Carminatus[1]) veröffentlichte am Ende des vorigen Jahrhunderts Versuche über die Wirkung der schwefligen Säure auf Frösche, Fische, Hühner und Katzen, die er in Kästen brachte, in denen Schwefel brannte. Bei allen Thieren trat unter Convulsionen rasch der Tod ein; dessen Ursache sah er in Lähmung des Herzens. Die Obduction der Leichen ergab als gewöhnlichen Befund: Herz und Gefässe mit Blut überfüllt, Lungen kaum verändert, Erregbarkeit der Muskeln vermindert, Blut zu auffallend rascher Gerinnung geneigt. 1853 theilte Zeller[2]) Beobachtungen mit über die Folgen längerer Einathmung geringer Mengen schwefliger Säure in der Luft der Arbeitsräume von Zuckerfabriken, wo sich das Gas aus dem Schwefel der Steinkohlen in Trockenöfen entwickelte, bei den daselbst beschäftigten Menschen. Die Folgen äusserten sich vorzugsweise in Reizerscheinungen an den Schleimhäuten der Respirationsorgane, mit mehr oder weniger heftiger Betheiligung des Allgemeinbefindens (Kopfschmerz, Appetitlosigkeit und schlechte Verdauung, Schwäche).

Das Gleiche berichtet Langendorf[3]) von Hüttenwerken,

1) Citirt bei Hirt, Die Krankheiten der Arbeiter. 1873. II. Thl. S. 70ff.

2) Medicinisches Correspondenzblatt des Württemberg. ärztlichen Vereins. XXIII. Bd. 1853. S. 386.

3) Henke's Zeitschrift für die Staatsarzneikunde. LXXIII. Bd. S. 260.

Köhler[1]) aus Hopfenschwefelungsanstalten, und Greiss[2]) wieder aus Zuckerfabriken.[3])

Genauer und unter Zugrundelegung wissenschaftlicher Methoden haben Eulenberg und später Hirt die Erscheinungen bei Vergiftung von Thieren mit gasförmiger schwefliger Säure studirt, und die Ergebnisse ihrer Versuche, namentlich derjenigen Hirt's, sind lange Zeit ausschliesslich die Gesichtspunkte für die Beurtheilung der giftigen Eigenschaft der schwefligen Säure geblieben.

Eulenberg[4]) leitete das aus saurem schwefligsaurem Ammonium entwickelte Gas in eine Glasglocke, in der sich das Versuchsthier befand. Bei reichlicher Zuleitung trat innerhalb 4 Minuten grosse Schwäche, Abnahme der Athmungsfrequenz und bereits nach 10 Minuten der Tod unter Convulsionen ein, bei Zuleitung geringerer Mengen wurden die Thiere unruhig, dyspnoisch, konnten sich nicht mehr aufrecht erhalten, erholten sich aber, in Freiheit gesetzt, rasch wieder und gingen erst secundär an Bronchitis und Lungenentzündung nach einigen Tagen zu Grunde. Das Sectionsbild entsprach dann den secundären Affectionen, während bei directer tödtlicher Vergiftung hauptsächlich Injection der mit dem Gas in Berührung gekommenen Respirationswege, rasche Gerinnung und Dunkelfärbung des Blutes und Hyperämie innerer Organe constatirt wurde.

Eulenberg fasst seine Beobachtungen folgendermaassen zusammen: Bei plötzlicher Einwirkung grosser Mengen SO_2 werden die Thiere sehr unruhig, stürzen zu Boden und sterben innerhalb 1 bis 2 Minuten. Vögel und Frösche erweisen sich am empfindlichsten. Bei langsamer Einwirkung verdünnter SO_2 empfinden die Thiere zunächst starken Reiz in der Nase, bekommen Speichelfluss, Schwerathmigkeit, Trübung der Hirnhaut und gehen in einer Art Asphyxie binnen 8—10 Minuten zu Grunde. Glottiskrampf ist nicht zu beobachten. Eulenberg glaubt, dass die SO_2 zum Theil als solche in die Lungen, resp. den Körper eintritt und wirkt, hauptsächlich aber durch die Oxydation zu Schwefelsäure der Athmungsluft Sauerstoff raubt und so den Respirationsprocess stört. Die direct berührten Gewebe ätzt sie durch Coagulation der Eiweissstoffe, das Blut färbt

1) Henke's Zeitschrift für die Staatsarzneikunde. LXXIII. Bd. S. 260.

2) Ueber Vergiftung mit schwefliger Säure. Diss. Tübingen 1872.

3) Ein Theil dieser Erscheinungen ist, wie die Genannten selbst bemerken, wohl auch auf Rechnung der Wirkung des gleichzeitig mit dem SO_2 entwickelten Kohlenoxyds zu setzen.

4) Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. 1865. S. 29ff. und Handb. d. Gewerbehygiene auf experimenteller Grundlage. 1876.

sie durch Reduction des Oxyhämoglobins zunächst dunkel, dann durch Bildung von Hämatin schwärzlich und macht es durch Coagulation des Hämoglobins dickflüssig, ebenso wie es starke Säuren thun. In dem so veränderten Blut ist der grösste Theil der schwefligen Säure in Schwefelsäure übergeführt.

Der bei Einathmung grosser Mengen zu beobachtende asphyktische Zustand, die Krämpfe und der plötzliche Tod erheischen die Annahme einer specifischen Wirkung auf das Centralnervensystem, „die veränderte Blutbeschaffenheit dürfte hierbei ebenfalls nicht ohne Mitwirkung sein.“

Gegen die Versuche von Eulenberg ist mit Recht einzuwenden, dass durch das Einleiten von schwefliger Säure in die Glasglocke Luft verdrängt und dadurch den Thieren die zum Athmen nöthige Luftmenge vorenthalten wurde; jedenfalls fällt dieser Sauerstoffausfall für den Respirationsvorgang mehr ins Gewicht, als der durch die Oxydation der SO_2 zu SO_3 entzogene Sauerstoff. Thatsächlich spricht der asphyktische Zustand der Versuchsthiere mehr für einfache Suffocation, als für specifische Wirkung der schwefligen Säure.

Als erfreulicher Fortschritt ist es deshalb zu begrüssen, dass Hirt [1]) durch Zufuhr von frischen Luftmengen die Gefahren einer Athmungsbehinderung verminderte; freilich hat auch er dem wirklichen Athmungsbedürfniss noch keineswegs genügende Rechnung getragen, denn bei Verwendung von Gemischen von Luft mit angeblich 5—80 Proc. SO_2 ist der Sauerstoffgehalt der Luft doch schon recht bedenklich reducirt. Möglich, dass Hirt übrigens auch die Mischungsverhältnisse unrichtig bestimmt und angegeben hat, wie es die Versuche von Ogata wahrscheinlich machen.

Hirt beobachtete bei 5—40 Proc. (?) SO_2-Gehalt der Luft nach 15—25 Minuten grosse Unruhe, Speichelfluss, nach $^1/_2$—1 Stunde Dyspnoe, hochgradige Aufregung, dann vollständige Apathie und Tod seiner Versuchsthiere unter Convulsionen. Bei der Autopsie zeigten sich in den Luftwegen Entzündungsprocesse und Aetzerscheinungen, rascher Eintritt der Todtenstarre, aber keine Veränderung des Blutes.

Bei der Untersuchung der Einzelwirkungen constatirte er: Respirationsstillstand bis zu 25 Secunden Dauer, der nach Vagusdurchschneidung nicht fehlte, somit keine Folge der Reizung der Kehlkopfschleimhaut ist, sondern eine solche der Nasenschleimhaut sein muss, wie er denn bei tracheotomirten Thieren ausblieb; ferner fortwährendes Sinken der Zahl und Energie der Athemzüge und Herz-

1) Die Krankheiten der Arbeiter. 1873. II. Thl. S. 70 ff.

schläge und Sinken des Blutdrucks. Beim Sistiren der Inhalation hob sich der Blutdruck rasch wieder zur Norm. Bisweilen, bei curarisirten Thieren und bei concentrirten SO_2-Mischungen, erfuhr der Blutdruck zu Beginn der Inhalation eine enorme Steigerung — offenbar durch den starken sensiblen Reiz auf die Nerven des Respirationstractus, vielleicht, wie Hirt meint, auch durch den Sauerstoffmangel bedingt.

Hirt schreibt dem SO_2 als Wirkung zu: directe Lähmung des Athmungscentrums (bisweilen nach vorgängiger Erregung), des vasomotorischen Centrums und des Herzens. Als engere Todesursache spricht er die Athmungslähmung an. Die Veränderungen des direct mit SO_2 behandelten Blutes beschreibt er wie seine Vorgänger, doch leugnet er die Entstehung von Hämatinstreifen im Absorptionsspectrum. Für den Menschen hält er 1—4 Proc. SO_2 in der Athemluft für noch erträglich.

Der Widerspruch gerade dieser letzten Angabe Hirt's und der alltäglichen Erfahrung, dass selbst ganz geringe Mengen schwefliger Säure, wie sie beispielsweise beim Entzünden eines Schwefelhölzchens sich entwickeln, höchst unangenehm sind, hat dann Ogata angeregt, die Versuche Hirt's nochmals zu prüfen. Die im hygienischen Institut zu München ausgeführte Untersuchung ist im II. Band des Archivs für Hygiene niedergelegt, sie ist weitaus die beste aller derartigen Arbeiten und rücksichtlich der ihr gestellten Aufgabe, die Grenzen der Erträglichkeit einer SO_2 enthaltenden Luft für den thierischen Organismus zu ermitteln, geradezu erschöpfend.

Ogata benutzte zu seinen Experimenten den v. Voit'schen kleinen Respirationsapparat, durch den es möglich wird, sowohl genügende Mengen Luft die für den Aufenthalt der Thiere bestimmte Kammer passiren zu lassen, als auch die der Luft beigemengte SO_2 auf das Genaueste zu bestimmen.

Als SO_2-Quelle diente ein kleines mit Schwefelkohlenstoff gefülltes Lämpchen, dessen SO_2-Production man durch die Dochtgrösse beliebig reguliren konnte. Ogata fand nun, dass, entsprechend der Erwartung, schon ganz geringe Mengen schwefliger Säure in der zur Athmung dienenden Luft schwere Krankheitssymptome und den Tod der Thiere verursachten.

Bei 0,399 pro mille SO_2 beobachtete er starke Reizerscheinungen in den Respirationswegen, Dyspnoe, bei 0,544 pro mille ebensolche, die nach Beendigung des Versuchs jedoch länger anhielten, als bei dem ersten Mischungsverhältniss; 0,62 pro mille tödtete Mäuse nach 6 Stunden, 0,637 pro mille in 2 Stunden, 0,807 pro mille bereits nach 20 Minuten.

Bei 1,09 pro mille Gehalt an SO_2 starben Frösche nach 15 bis 20 Minuten, bei 1,42 pro mille verendete ein Meerschweinchen nach 1 Stunde 50 Minuten, bei 2,38—2,96 pro mille gingen auch Kaninchen nach einigen Stunden zu Grunde.

Eine Luft von 0,5 pro mille fand Ogata für sich vollkommen irrespirabel, sie erzeugte heftigen Husten und Glottiskrampf. Bei Thieren tritt bei den angeführten Concentrationsgraden Glottiskrampf nicht auf, beziehungsweise ist nicht von solcher Dauer, dass dadurch Erstickung veranlasst wird. Bei der Obduction der Thiere fand Ogata fast in allen Fällen Injection und je nach der Concentration der eingeathmeten SO_2 bald leichtere, bald sehr intensive Entzündung der Respirationsschleimhaut, dunkle Färbung der Lungen, häufig starke Marmorirung der Lungenoberfläche und des Lungengewebes, dunkles Blut. Im Blut konnte nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure schweflige Säure nachgewiesen werden.

Bei Fröschen erschienen die Ventrikel stark contrahirt, die Vorhöfe gefüllt, das Herz war sofort nach dem Tode nicht mehr erregbar, die Erregbarkeit der peripheren Nerven stark herabgesetzt.

Die Entzündungs- und Reizerscheinungen in den Respirationswegen hält Ogata, wie er ausdrücklich hervorhebt, nicht für derartig, dass daraus der Eintritt des Todes zu erklären ist, und gibt, da auch die übrigen Befunde für keine bestimmte Todesart sprechen, nur Vermuthungen über die eigentliche Ursache derselben Ausdruck, auf die ich weiter nicht eingehen will, die aber eine Resorption der schwefligen Säure ins Blut zur Voraussetzung haben. Meiner Ansicht nach wird die in das Blut und die Lymphe eintretende schweflige Säure zunächst durch das Alkali derselben gebunden, es bildet sich ein schwefligsaures Salz. Aus diesem Vorgang ergeben sich fürs Erste zwei Möglichkeiten zur Erklärung der Wirkung der schwefligen Säure auf den Organismus: entweder handelt es sich nur um eine wenigstens für den Pflanzenfresser tödtliche Verminderung des Alkalis des Blutes oder das schwefligsaure Salz besitzt eine specifische giftige Wirkung. Bei Annahme der ersteren Möglichkeit, der tödtlichen Verminderung des Blutalkalis durch die Bindung an schweflige Säure werden voraussichtlich viel grössere Mengen schwefliger Säure zur tödtlichen Vergiftung nöthig sein, als wenn es sich um eine dem schwefligsauren Salz eigenthümliche Wirkung handelt, und namentlich wird für den ersteren Fall das direct in den Körper eingeführte neutrale schwefligsaure Salz keine Vergiftung hervorrufen, da ja dann die schweflige Säure nicht erst gebunden zu werden braucht. Ruft es aber eine Vergiftung hervor, und erzeugt die freie

schweflige Säure dazu in Mengen Vergiftung, die zu gering sind, um die tödtliche Alkaliverminderung herbeizuführen so kann die Wirkung nicht durch diese, sondern nur durch eine specifische Giftwirkung der schwefligsauren Salze erklärt werden.

Ueber eine dritte Möglichkeit, dass unter der Einwirkung grösserer Mengen Kohlensäure im Blut und in den Geweben durch Dissociation saures schwefligsaures Salz oder freie schweflige Säure gebildet wird und diese für sich zerstörend wirken, werde ich nach Erledigung der Untersuchungen über die Wirkung der schwefligsauren Salze weiter zu sprechen haben.

Vorerst betrachte ich es als Hauptaufgabe, zu ermitteln, ob den schwefligsauren Salzen eine giftige Wirkung auf den Thierkörper zukommt. Die Literatur gibt darüber zunächst keinen Aufschluss. Es bestehen zwar einzelne Untersuchungen und Beobachtungen über das Verhalten der schwefligen Säure im Organismus des Menschen und der Thiere, allein die Resultate derselben sind für die streng wissenschaftliche Beurtheilung der Giftigkeit ohne Weiteres nicht zu gebrauchen. Die meisten derselben entstammen jener Zeit, wo man ohne jegliche genaue Kenntniss von den Ursachen der Krankheiten vorzüglich zur Bekämpfung der accidentellen Wundkrankheiten blindlings nach allen Mitteln tastete, die sich ausserhalb des Körpers als fäulniss- und zersetzungswidrig erwiesen hatten, von denen man ähnliche Hülfe bei dem kranken Organismus erhoffte. Zu diesen gehörte ja auch die schweflige Säure und, wie Polli nachweisen zu können glaubte, die schwefligsauren Salze. Auf Polli's Empfehlungen feierten die Sulfite ihren Einzug in die Reihen der Arzneimittel, aber derselbe dauerte nur kurze Zeit und beglückte die Wissenschaft hauptsächlich nur mit Zweifeln und Enttäuschungen. Doch gab er uns wenigstens Kenntniss von der Wirkung der Sulfite auf den Menschen, die wegen des unter anderen Fällen wohl niemals zu verwendenden Objects recht werthvoll ist.

Giovanni Polli[1]) nahm, nachdem er sich durch Thierversuche von der scheinbaren Ungiftigkeit der schwefligsauren (und unterschwefligsauren) Salze überzeugt hatte, selbst bis zu 15 g derselben ohne irgend welche Beschwerden. Pietro Polli und Faralli[2])

---

1) Polli und Burggrave, Annali di chim. applic. alla medicina. 1867. Polli G., Saggio Farmacologico sui solfiti medicinali Milano. 1861. Ferner Polli, Die Behandlung zymotischer Krankheiten durch Verabreichung von schwefligsauren Salzen. Wiener med. Wochenschr. 1868. S. 385.

2) In den Atti della fondazione etc. etc. 1872. VI. 27—128 und Atti . . . . r Lombardo di scienze et nat. 1872. VI. 3—26.

constatirten dagegen auf Genuss von grossen Dosen der Salze Kälte, Schlaffheit der Muskeln, allgemeine Schwäche.

Dr. Roe of Dublin[1]) fand wieder Dosen von 2 g bei Kindern vollständig unschädlich, Dr. Weisse und Dr. Stein[2]) fanden bei Selbstversuchen sogar bis zu 30 g wirkungslos.

Höppener[3]) beobachtete auf Genuss von 15 g nur zeitweise Diarrhöen, Trachtenberg[4]) bei 40 g unterschwefligsaurem Natron gar keine Erscheinungen.

Dagegen kamen Chandler[5]) bei Malariakranken und Bernatzik und Braun[6]) bei fiebernden Wöchnerinnen zu der Erfahrung, dass die schwefligsauren Salze (und die wässrige Lösung der Säure) recht bedenkliche Erscheinungen, vorzüglich seitens der Verdauungsorgane, erzeugen können, und zwar in verhältnissmässig ganz geringen Mengen, und strichen die sämmtlichen Präparate von kurzer Hand wieder aus ihrem Arzneischatz weg. Die Mehrzahl der Aerzte hatte sie ohnehin von Anfang an mit Misstrauen und Unglauben betrachtet.

Wirklich exacte Untersuchungen über die Wirkungsweise der schwefligsauren Salze bei Thieren existiren überhaupt nicht; die einzige Notiz von der Wirkung auf den Thierkörper, die ich finden konnte, ist eine Bemerkung von Pohl[7]) in seiner Untersuchung über die physiologische Wirkung der Schwefelalkalien und des Schwefelwasserstoffs, wonach 0,4 g schwefligsaures Natron intravenös gegeben den Blutdruck beim Kaninchen nicht verändert. Auf meine eigenen Untersuchungen eingehend behandle ich zunächst kurz die **chemischen Verhältnisse.**

Die schweflige Säure bildet zwei Arten von Salzen: saure, welche stark sauer reagiren, und neutrale, welche neutrale, oder wie das Natriumsalz, das zu den vorliegenden pharmakologischen Versuchen allein geeignet ist, schwach alkalische Reaction haben.

1) Medical Record. 1869—1870. Vol. IV. p. 202.

2) Ibidem. 1866. Vol. I. p. 409 ff.

3) Ueber die Zersetzung einiger Schwefelverbindungen u. s. w. im Organismus. Diss. Dorpat 1863.

4) Zur Frage über die Neutralisation überschüssigen Alkalis im Blut. Diss. Dorpat 1861.

5) Twenty cases of intermittent fever, treated with the sulphite of soda and Ammonia. Medical Record. 1869—1870. Vol. IV. p. 3.

6) Ueber die Anwendung der schwefligsauren Salze und der schwefligen Säure bei den Erkrankungen der Wöchnerinnen. Wiener med. Wochenschr. XIX. Bd. 1869. Nr. 94—100.

7) Ueber die Wirkung des Schwefelwasserstoffs und der Schwefelalkalien. Dieses Archiv. XXII. Bd. 1887. S. 12.

Das neutrale schwefligsaure Natron, Natriumsulfit, besteht in wasserhaltigem und wasserfreiem Zustand. Das wasserfreie Salz bildet sich beim Verwittern und beim Erhitzen der gesättigten Lösung des wasserhaltigen.

Beide Salze kommen im Handel nie rein vor, sie enthalten immer einen ziemlichen Procentsatz schwefelsauren Salzes, das sich durch Oxydation schon an der Luft aus dem Sulfit bildet.

Die Verunreinigung mit schwefelsaurem Salz ist jedenfalls eine der Hauptursachen der so ausserordentlich abweichenden Angaben über die Wirkung der schwefligsauren Salze und sie erklärt zum grossen Theil, warum die Einen gar keine Wirkung beim Genuss derselben, die Anderen nur eine abführende, und Bernatzik und Braun, die sich reiner Salze bedienten, eine schädliche Wirkung sahen.

Durch wiederholtes Umkrystallisiren ist das in Wasser viel leichter lösliche schwefligsaure Natron vom schwefelsauren Salz leicht zu trennen und kann, wenn man die bei langsamer Krystallisation erhaltenen grossen Krystalle in der concentrirten Lösung aufbewahrt, mühelos und vollkommen rein jeder Zeit entnommen werden.

Ich habe bei allen Versuchen die Krystalle jedesmal frisch aus der Lösung entnommen, sie rasch mit Filtrirpapier getrocknet und die jeweils nöthige Menge sofort abgewogen und gelöst. Durch häufige Proben habe ich constatirt, dass in der frischbereiteten Lösung stets nur Spuren von Sulfat vorhanden waren. Schon nach 24stündigem Stehen der Lösung, auch in verschlossenen Gefässen, hat das Sulfit in nachweisbarer Menge sich oxydirt. Noch rascher erfolgt die Oxydation bei dem trocken aufbewahrten Salz.

Die Prüfung auf Sulfatbeimengung geschieht durch Chlorbaryumlösung in salzsaurer Lösung; in dieser ist der schwefligsaure Baryt löslich, während der schwefelsaure Baryt ungelöst bleibt. Bei der Prüfung muss man sehr vorsichtig verfahren. Setzt man nämlich zu der Sulfitlösung zuerst Salzsäure oder verwendet man weniger verdünnte Lösungen von Salzsäure, so erhält man durch Chlorbaryumzusatz eine starke Fällung — vermuthlich weil die frei gewordene SO_2 sich rasch ganz oder zum Theil in Schwefelsäure verwandelt. Am besten prüft man so, dass man zuerst Chlorbaryumlösung zusetzt und den hauptsächlich aus Baryumsulfit bestehenden Niederschlag durch tropfenweises Zugeben ganz verdünnter Salzsäure wieder löst.

Da das Natriumsulfit mit verschiedenen Mengen Krystallwasser krystallisirt, so musste bei jeder neuen Krystallisation eine Analyse

besitzt im Punkte P ein Arbeitsmaximum; denn es ist $AP = PB$ und ausserdem berührt die Curve in P eine der besprochenen gleichseitigen Hyperbeln (in der Figur gestrichelt gezeichnet) von aussen. Die

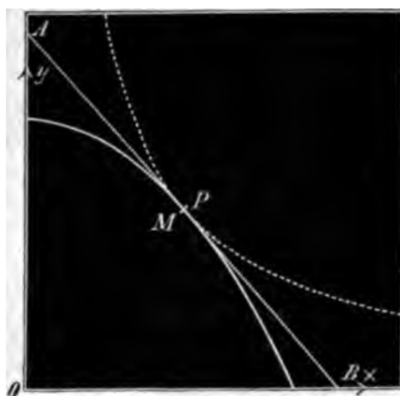


Fig. 4.

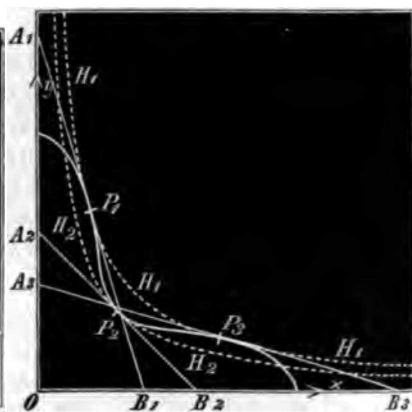


Fig. 5.

Curve in Fig. 5 besitzt zwei Arbeitsmaxima in P_1 und P_3 ($A_1P_1 = P_1B_1$, und $A_3P_3 = P_3B_3$) und ein Minimum in P_2 ($A_2P_2 = P_2B_2$). In den beiden ersten Punkten berührt die Curve nämlich eine gleichseitige Hyperbel (H_1) von aussen, in P_2 aber eine solche (H_2) von innen.

XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu München.

Zur Kenntniss der giftigen Wirkung der schwefligen Säure und ihrer Salze.

Von

Dr. Ludwig Pfeiffer,
Assistenten am hygienischen Institut zu München.

Die Kenntniss der giftigen Wirkung der schwefligen Säure auf die höher organisirten Thiere und namentlich auf den Menschen ist trotz einer über Jahrhunderte ausgedehnten Verwendung derselben im Haushalte des Menschen zu einem befriedigenden Abschluss bisher noch nicht gelangt.

Dass die schweflige Säure in der am häufigsten auftretenden Form als Gas, unserer Athmungsluft beigemengt, giftig wirkt, ist freilich schon längst bekannt und durch directe Beobachtung am Menschen wie durch Versuche an Thieren über allen Zweifel gestellt. Allein bis in die letzten Jahre, bis auf die Versuche Ogata's sind eingehende Untersuchungen über den Grad der Giftigkeit, über die Ursache der Giftigkeit und den Angriffspunkt im Körper niemals unternommen worden, noch viel weniger aber darüber, ob die schweflige Säure, in anderer Form als Lösung oder Salz und auf anderen Wegen als durch die Respirationsorgane in den Körper aufgenommen, ebenfalls giftige Wirkung entfaltet. Heute, wo aus später zu erläuternden Gründen die Frage der Giftigkeit, speciell der Grenzen der Schädlichkeit, sehr an Bedeutung gewonnen hat, ja möglicherweise schon in der allernächsten Zeit vor das Forum der Gerichtsbarkeit tritt, reicht das Wenige, was durch Erfahrung und Experiment bisher in unseren Besitz gekommen ist, nicht mehr aus, und es erschien mir als dringendes Bedürfniss, die giftigen Eigenschaften der schwefligen Säure nach allen Richtungen hin einer neuerlichen Durchforschung zu unterziehen. Die dabei nöthigen Experimentaluntersuchungen sind unter Leitung des Herrn Prof. Tappeiner im phar-

makologischen Laboratorium ausgeführt worden, einzelne chemische Versuche habe ich im hygienischen Institut erledigt.

Bevor ich die Ergebnisse der Arbeit im Nachstehenden mittheile, möchte ich Herrn Prof. Tappeiner für die gütige Unterstützung und Herrn Geh. Rath v. Pettenkofer, sowie Herrn Obermedicinalrath v. Voit für ihren Rath und ihre Anregung meinen aufrichtigsten Dank an dieser Stelle erstatten.

Vorausschicken möchte ich auch noch in Kürze, was die Literatur an Angaben über die Wirkung der schwefligen Säure bisher geboten hat, denn einmal enthalten dieselben doch manches Brauchbare, das zur Vervollständigung meiner Untersuchungen nicht zu entbehren ist, und andererseits werden daraus die Lücken unserer bisherigen Kenntniss und das Bedürfniss der Neubearbeitung am besten ersichtlich.

Die meisten und die ältesten Literaturangaben, letztere ausschliesslich, beziehen sich auf die giftige Wirkung der schwefligen Säure in gasförmigem Zustand, des Schwefeldioxyds (SO_2), und betonen hauptsächlich die intensive Wirkung derselben auf die Schleimhäute der Respirationsorgane und ihre Eigenschaft, das Blut hochgradig zu verändern.

Bassianus Carminatus[1]) veröffentlichte am Ende des vorigen Jahrhunderts Versuche über die Wirkung der schwefligen Säure auf Frösche, Fische, Hühner und Katzen, die er in Kästen brachte, in denen Schwefel brannte. Bei allen Thieren trat unter Convulsionen rasch der Tod ein; dessen Ursache sah er in Lähmung des Herzens. Die Obduction der Leichen ergab als gewöhnlichen Befund: Herz und Gefässe mit Blut überfüllt, Lungen kaum verändert, Erregbarkeit der Muskeln vermindert, Blut zu auffallend rascher Gerinnung geneigt. 1853 theilte Zeller[2]) Beobachtungen mit über die Folgen längerer Einathmung geringer Mengen schwefliger Säure in der Luft der Arbeitsräume von Zuckerfabriken, wo sich das Gas aus dem Schwefel der Steinkohlen in Trockenöfen entwickelte, bei den daselbst beschäftigten Menschen. Die Folgen äusserten sich vorzugsweise in Reizerscheinungen an den Schleimhäuten der Respirationsorgane, mit mehr oder weniger heftiger Betheiligung des Allgemeinbefindens (Kopfschmerz, Appetitlosigkeit und schlechte Verdauung, Schwäche).

Das Gleiche berichtet Langendorf[3]) von Hüttenwerken,

1) Citirt bei Hirt, Die Krankheiten der Arbeiter. 1873. II. Thl. S. 70ff.

2) Medicinisches Correspondenzblatt des Württemberg. ärztlichen Vereins. XXIII. Bd. 1853. S. 386.

3) Henke's Zeitschrift für die Staatsarzneikunde. LXXIII. Bd. S. 260.

Köhler[1]) aus Hopfenschwefluugsanstalten, und Greiss[2]) wieder aus Zuckerfabriken.[3])

Genauer und unter Zugrundelegung wissenschaftlicher Methoden haben Eulenberg und später Hirt die Erscheinungen bei Vergiftung von Thieren mit gasförmiger schwefliger Säure studirt, und die Ergebnisse ihrer Versuche, namentlich derjenigen Hirt's, sind lange Zeit ausschliesslich die Gesichtspunkte für die Beurtheilung der giftigen Eigenschaft der schwefligen Säure geblieben.

Eulenberg[4]) leitete das aus saurem schwefligsaurem Ammonium entwickelte Gas in eine Glasglocke, in der sich das Versuchsthier befand. Bei reichlicher Zuleitung trat innerhalb 4 Minuten grosse Schwäche, Abnahme der Athmungsfrequenz und bereits nach 10 Minuten der Tod unter Convulsionen ein, bei Zuleitung geringerer Mengen wurden die Thiere unruhig, dyspnoisch, konnten sich nicht mehr aufrecht erhalten, erholten sich aber, in Freiheit gesetzt, rasch wieder und gingen erst secundär an Bronchitis und Lungenentzündung nach einigen Tagen zu Grunde. Das Sectionsbild entsprach dann den secundären Affectionen, während bei directer tödtlicher Vergiftung hauptsächlich Injection der mit dem Gas in Berührung gekommenen Respirationswege, rasche Gerinnung und Dunkelfärbung des Blutes und Hyperämie innerer Organe constatirt wurde.

Eulenberg fasst seine Beobachtungen folgendermaassen zusammen: Bei plötzlicher Einwirkung grosser Mengen SO_2 werden die Thiere sehr unruhig, stürzen zu Boden und sterben innerhalb 1 bis 2 Minuten. Vögel und Frösche erweisen sich am empfindlichsten. Bei langsamer Einwirkung verdünnter SO_2 empfinden die Thiere zunächst starken Reiz in der Nase, bekommen Speichelfluss, Schwerathmigkeit, Trübung der Hirnhaut und gehen in einer Art Asphyxie binnen 8—10 Minuten zu Grunde. Glottiskrampf ist nicht zu beobachten. Eulenberg glaubt, dass die SO_2 zum Theil als solche in die Lungen, resp. den Körper eintritt und wirkt, hauptsächlich aber durch die Oxydation zu Schwefelsäure der Athmungsluft Sauerstoff raubt und so den Respirationsprocess stört. Die direct berührten Gewebe ätzt sie durch Coagulation der Eiweissstoffe, das Blut färbt

---

1) Henke's Zeitschrift für die Staatsarzneikunde. LXXIII. Bd. S. 260.

2) Ueber Vergiftung mit schwefliger Säure. Diss. Tübingen 1872.

3) Ein Theil dieser Erscheinungen ist, wie die Genannten selbst bemerken, wohl auch auf Rechnung der Wirkung des gleichzeitig mit dem SO_2 entwickelten Kohlenoxyds zu setzen.

4) Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. 1865. S. 29ff. und Handb. d. Gewerbehygiene auf experimenteller Grundlage. 1876.

sie durch Reduction des Oxyhämoglobins zunächst dunkel, dann durch Bildung von Hämatin schwärzlich und macht es durch Coagulation des Hämoglobins dickflüssig, ebenso wie es starke Säuren thun. In dem so veränderten Blut ist der grösste Theil der schwefligen Säure in Schwefelsäure übergeführt.

Der bei Einathmung grosser Mengen zu beobachtende asphyktische Zustand, die Krämpfe und der plötzliche Tod erheischen die Annahme einer specifischen Wirkung auf das Centralnervensystem, „die veränderte Blutbeschaffenheit dürfte hierbei ebenfalls nicht ohne Mitwirkung sein.“

Gegen die Versuche von Eulenberg ist mit Recht einzuwenden, dass durch das Einleiten von schwefliger Säure in die Glasglocke Luft verdrängt und dadurch den Thieren die zum Athmen nöthige Luftmenge vorenthalten wurde; jedenfalls fällt dieser Sauerstoffausfall für den Respirationsvorgang mehr ins Gewicht, als der durch die Oxydation der SO_2 zu SO_3 entzogene Sauerstoff. Thatsächlich spricht der asphyktische Zustand der Versuchsthiere mehr für einfache Suffocation, als für specifische Wirkung der schwefligen Säure.

Als erfreulicher Fortschritt ist es deshalb zu begrüssen, dass Hirt[1]) durch Zufuhr von frischen Luftmengen die Gefahren einer Athmungsbehinderung verminderte; freilich hat auch er dem wirklichen Athmungsbedürfniss noch keineswegs genügende Rechnung getragen, denn bei Verwendung von Gemischen von Luft mit angeblich 5—80 Proc. SO_2 ist der Sauerstoffgehalt der Luft doch schon recht bedenklich reducirt. Möglich, dass Hirt übrigens auch die Mischungsverhältnisse unrichtig bestimmt und angegeben hat, wie es die Versuche von Ogata wahrscheinlich machen.

Hirt beobachtete bei 5—40 Proc. (?) SO_2-Gehalt der Luft nach 15—25 Minuten grosse Unruhe, Speichelfluss, nach $^1/_2$—1 Stunde Dyspnoe, hochgradige Aufregung, dann vollständige Apathie und Tod seiner Versuchsthiere unter Convulsionen. Bei der Autopsie zeigten sich in den Luftwegen Entzündungsprocesse und Aetzerscheinungen, rascher Eintritt der Todtenstarre, aber keine Veränderung des Blutes.

Bei der Untersuchung der Einzelwirkungen constatirte er: Respirationsstillstand bis zu 25 Secunden Dauer, der nach Vagusdurchschneidung nicht fehlte, somit keine Folge der Reizung der Kehlkopfschleimhaut ist, sondern eine solche der Nasenschleimhaut sein muss, wie er denn bei tracheotomirten Thieren ausblieb; ferner fortwährendes Sinken der Zahl und Energie der Athemzüge und Herz-

1) Die Krankheiten der Arbeiter. 1873. II. Thl. S. 70 ff.

schläge und Sinken des Blutdrucks. Beim Sistiren der Inhalation hob sich der Blutdruck rasch wieder zur Norm. Bisweilen, bei curarisirten Thieren und bei concentrirten SO_2-Mischungen, erfuhr der Blutdruck zu Beginn der Inhalation eine enorme Steigerung — offenbar durch den starken sensiblen Reiz auf die Nerven des Respirationstractus, vielleicht, wie Hirt meint, auch durch den Sauerstoffmangel bedingt.

Hirt schreibt dem SO_2 als Wirkung zu: directe Lähmung des Athmungscentrums (bisweilen nach vorgängiger Erregung), des vasomotorischen Centrums und des Herzens. Als engere Todesursache spricht er die Athmungslähmung an. Die Veränderungen des direct mit SO_2 behandelten Blutes beschreibt er wie seine Vorgänger, doch leugnet er die Entstehung von Hämatinstreifen im Absorptionsspectrum. Für den Menschen hält er 1—4 Proc. SO_2 in der Athemluft für noch erträglich.

Der Widerspruch gerade dieser letzten Angabe Hirt's und der alltäglichen Erfahrung, dass selbst ganz geringe Mengen schwefliger Säure, wie sie beispielsweise beim Entzünden eines Schwefelhölzchens sich entwickeln, höchst unangenehm sind, hat dann Ogata angeregt, die Versuche Hirt's nochmals zu prüfen. Die im hygienischen Institut zu München ausgeführte Untersuchung ist im II. Band des Archivs für Hygiene niedergelegt, sie ist weitaus die beste aller derartigen Arbeiten und rücksichtlich der ihr gestellten Aufgabe, die Grenzen der Erträglichkeit einer SO_2 enthaltenden Luft für den thierischen Organismus zu ermitteln, geradezu erschöpfend.

Ogata benutzte zu seinen Experimenten den v. Voit'schen kleinen Respirationsapparat, durch den es möglich wird, sowohl genügende Mengen Luft die für den Aufenthalt der Thiere bestimmte Kammer passiren zu lassen, als auch die der Luft beigemengte SO_2 auf das Genaueste zu bestimmen.

Als SO_2-Quelle diente ein kleines mit Schwefelkohlenstoff gefülltes Lämpchen, dessen SO_2-Production man durch die Dochtgrösse beliebig reguliren konnte. Ogata fand nun, dass, entsprechend der Erwartung, schon ganz geringe Mengen schwefliger Säure in der zur Athmung dienenden Luft schwere Krankheitssymptome und den Tod der Thiere verursachten.

Bei 0,399 pro mille SO_2 beobachtete er starke Reizerscheinungen in den Respirationswegen, Dyspnoe, bei 0,544 pro mille ebensolche, die nach Beendigung des Versuchs jedoch länger anhielten, als bei dem ersten Mischungsverhältniss; 0,62 pro mille tödtete Mäuse nach 6 Stunden, 0,637 pro mille in 2 Stunden, 0,807 pro mille bereits nach 20 Minuten.

Bei 1,09 pro mille Gehalt an SO_2 starben Frösche nach 15 bis 20 Minuten, bei 1,42 pro mille verendete ein Meerschweinchen nach 1 Stunde 50 Minuten, bei 2,38—2,96 pro mille gingen auch Kaninchen nach einigen Stunden zu Grunde.

Eine Luft von 0,5 pro mille fand Ogata für sich vollkommen irrespirabel, sie erzeugte heftigen Husten und Glottiskrampf. Bei Thieren tritt bei den angeführten Concentrationsgraden Glottiskrampf nicht auf, beziehungsweise ist nicht von solcher Dauer, dass dadurch Erstickung veranlasst wird. Bei der Obduction der Thiere fand Ogata fast in allen Fällen Injection und je nach der Concentration der eingeathmeten SO_2 bald leichtere, bald sehr intensive Entzündung der Respirationsschleimhaut, dunkle Färbung der Lungen, häufig starke Marmorirung der Lungenoberfläche und des Lungengewebes, dunkles Blut. Im Blut konnte nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure schweflige Säure nachgewiesen werden.

Bei Fröschen erschienen die Ventrikel stark contrahirt, die Vorhöfe gefüllt, das Herz war sofort nach dem Tode nicht mehr erregbar, die Erregbarkeit der peripheren Nerven stark herabgesetzt.

Die Entzündungs- und Reizerscheinungen in den Respirationswegen hält Ogata, wie er ausdrücklich hervorhebt, nicht für derartig, dass daraus der Eintritt des Todes zu erklären ist, und gibt, da auch die übrigen Befunde für keine bestimmte Todesart sprechen, nur Vermuthungen über die eigentliche Ursache derselben Ausdruck, auf die ich weiter nicht eingehen will, die aber eine Resorption der schwefligen Säure ins Blut zur Voraussetzung haben. Meiner Ansicht nach wird die in das Blut und die Lymphe eintretende schweflige Säure zunächst durch das Alkali derselben gebunden, es bildet sich ein schwefligsaures Salz. Aus diesem Vorgang ergeben sich fürs Erste zwei Möglichkeiten zur Erklärung der Wirkung der schwefligen Säure auf den Organismus: entweder handelt es sich nur um eine wenigstens für den Pflanzenfresser tödtliche Verminderung des Alkalis des Blutes oder das schwefligsaure Salz besitzt eine specifische giftige Wirkung. Bei Annahme der ersteren Möglichkeit, der tödtlichen Verminderung des Blutalkalis durch die Bindung an schweflige Säure werden voraussichtlich viel grössere Mengen schwefliger Säure zur tödtlichen Vergiftung nöthig sein, als wenn es sich um eine dem schwefligsauren Salz eigenthümliche Wirkung handelt, und namentlich wird für den ersteren Fall das direct in den Körper eingeführte neutrale schwefligsaure Salz keine Vergiftung hervorrufen, da ja dann die schweflige Säure nicht erst gebunden zu werden braucht. Ruft es aber eine Vergiftung hervor, und erzeugt die freie

schweflige Säure dazu in Mengen Vergiftung, die zu gering sind, um die tödtliche Alkaliverminderung herbeizuführen so kann die Wirkung nicht durch diese, sondern nur durch eine specifische Giftwirkung der schwefligsauren Salze erklärt werden.

Ueber eine dritte Möglichkeit, dass unter der Einwirkung grösserer Mengen Kohlensäure im Blut und in den Geweben durch Dissociation saures schwefligsaures Salz oder freie schweflige Säure gebildet wird und diese für sich zerstörend wirken, werde ich nach Erledigung der Untersuchungen über die Wirkung der schwefligsauren Salze weiter zu sprechen haben.

Vorerst betrachte ich es als Hauptaufgabe, zu ermitteln, ob den schwefligsauren Salzen eine giftige Wirkung auf den Thierkörper zukommt. Die Literatur gibt darüber zunächst keinen Aufschluss. Es bestehen zwar einzelne Untersuchungen und Beobachtungen über das Verhalten der schwefligen Säure im Organismus des Menschen und der Thiere, allein die Resultate derselben sind für die streng wissenschaftliche Beurtheilung der Giftigkeit ohne Weiteres nicht zu gebrauchen. Die meisten derselben entstammen jener Zeit, wo man ohne jegliche genaue Kenntniss von den Ursachen der Krankheiten vorzüglich zur Bekämpfung der accidentellen Wundkrankheiten blindlings nach allen Mitteln tastete, die sich ausserhalb des Körpers als fäulniss- und zersetzungswidrig erwiesen hatten, von denen man ähnliche Hülfe bei dem kranken Organismus erhoffte. Zu diesen gehörte ja auch die schweflige Säure und, wie Polli nachweisen zu können glaubte, die schwefligsauren Salze. Auf Polli's Empfehlungen feierten die Sulfite ihren Einzug in die Reihen der Arzneimittel, aber derselbe dauerte nur kurze Zeit und beglückte die Wissenschaft hauptsächlich nur mit Zweifeln und Enttäuschungen. Doch gab er uns wenigstens Kenntniss von der Wirkung der Sulfite auf den Menschen, die wegen des unter anderen Fällen wohl niemals zu verwendenden Objects recht werthvoll ist.

Giovanni Polli[1]) nahm, nachdem er sich durch Thierversuche von der scheinbaren Ungiftigkeit der schwefligsauren (und unterschwefligsauren) Salze überzeugt hatte, selbst bis zu 15 g derselben ohne irgend welche Beschwerden. Pietro Polli und Faralli[2])

---

1) Polli und Burggrave, Annali di chim. applic. alla medicina. 1867. Polli G., Saggio Farmacologico sui solfiti medicinali Milano. 1861. Ferner Polli, Die Behandlung zymotischer Krankheiten durch Verabreichung von schwefligsauren Salzen. Wiener med. Wochenschr. 1868. S. 385.

2) In den Atti della fondazione etc. etc. 1872. VI. 27—128 und Atti . . . . r Lombardo di scienze et nat. 1872. VI. 3—26.

constatirten dagegen auf Genuss von grossen Dosen der Salze Kälte, Schlaffheit der Muskeln, allgemeine Schwäche.

Dr. Roe of Dublin[1]) fand wieder Dosen von 2 g bei Kindern vollständig unschädlich, Dr. Weisse und Dr. Stein[2]) fanden bei Selbstversuchen sogar bis zu 30 g wirkungslos.

Höppener[3]) beobachtete auf Genuss von 15 g nur zeitweise Diarrhöen, Trachtenberg[4]) bei 40 g unterschwefligsaurem Natron gar keine Erscheinungen.

Dagegen kamen Chandler[5]) bei Malariakranken und Bernatzik und Braun[6]) bei fiebernden Wöchnerinnen zu der Erfahrung, dass die schwefligsauren Salze (und die wässrige Lösung der Säure) recht bedenkliche Erscheinungen, vorzüglich seitens der Verdauungsorgane, erzeugen können, und zwar in verhältnissmässig ganz geringen Mengen, und strichen die sämmtlichen Präparate von kurzer Hand wieder aus ihrem Arzneischatz weg. Die Mehrzahl der Aerzte hatte sie ohnehin von Anfang an mit Misstrauen und Unglauben betrachtet.

Wirklich exacte Untersuchungen über die Wirkungsweise der schwefligsauren Salze bei Thieren existiren überhaupt nicht; die einzige Notiz von der Wirkung auf den Thierkörper, die ich finden konnte, ist eine Bemerkung von Pohl[7]) in seiner Untersuchung über die physiologische Wirkung der Schwefelalkalien und des Schwefelwasserstoffs, wonach 0,4 g schwefligsaures Natron intravenös gegeben den Blutdruck beim Kaninchen nicht verändert. Auf meine eigenen Untersuchungen eingehend behandle ich zunächst kurz die **chemischen Verhältnisse.**

Die schweflige Säure bildet zwei Arten von Salzen: saure, welche stark sauer reagiren, und neutrale, welche neutrale, oder wie das Natriumsalz, das zu den vorliegenden pharmakologischen Versuchen allein geeignet ist, schwach alkalische Reaction haben.

1) Medical Record. 1869—1870. Vol. IV. p. 202.

2) Ibidem. 1866. Vol. I. p. 409 ff.

3) Ueber die Zersetzung einiger Schwefelverbindungen u. s. w. im Organismus. Diss. Dorpat 1863.

4) Zur Frage über die Neutralisation überschüssigen Alkalis im Blut. Diss. Dorpat 1861.

5) Twenty cases of intermittent fever, treated with the sulphite of soda and Ammonia. Medical Record. 1869—1870. Vol. IV. p. 3.

6) Ueber die Anwendung der schwefligsauren Salze und der schwefligen Säure bei den Erkrankungen der Wöchnerinnen. Wiener med. Wochenschr. XIX. Bd. 1869. Nr. 94—100.

7) Ueber die Wirkung des Schwefelwasserstoffs und der Schwefelalkalien. Dieses Archiv. XXII. Bd. 1887. S. 12.

Das neutrale schwefligsaure Natron, Natriumsulfit, besteht in wasserhaltigem und wasserfreiem Zustand. Das wasserfreie Salz bildet sich beim Verwittern und beim Erhitzen der gesättigten Lösung des wasserhaltigen.

Beide Salze kommen im Handel nie rein vor, sie enthalten immer einen ziemlichen Procentsatz schwefelsauren Salzes, das sich durch Oxydation schon an der Luft aus dem Sulfit bildet.

Die Verunreinigung mit schwefelsaurem Salz ist jedenfalls eine der Hauptursachen der so ausserordentlich abweichenden Angaben über die Wirkung der schwefligsauren Salze und sie erklärt zum grossen Theil, warum die Einen gar keine Wirkung beim Genuss derselben, die Anderen nur eine abführende, und Bernatzik und Braun, die sich reiner Salze bedienten, eine schädliche Wirkung sahen.

Durch wiederholtes Umkrystallisiren ist das in Wasser viel leichter lösliche schwefligsaure Natron vom schwefelsauren Salz leicht zu trennen und kann, wenn man die bei langsamer Krystallisation erhaltenen grossen Krystalle in der concentrirten Lösung aufbewahrt, mühelos und vollkommen rein jeder Zeit entnommen werden.

Ich habe bei allen Versuchen die Krystalle jedesmal frisch aus der Lösung entnommen, sie rasch mit Filtrirpapier getrocknet und die jeweils nöthige Menge sofort abgewogen und gelöst. Durch häufige Proben habe ich constatirt, dass in der frischbereiteten Lösung stets nur Spuren von Sulfat vorhanden waren. Schon nach 24stündigem Stehen der Lösung, auch in verschlossenen Gefässen, hat das Sulfit in nachweisbarer Menge sich oxydirt. Noch rascher erfolgt die Oxydation bei dem trocken aufbewahrten Salz.

Die Prüfung auf Sulfatbeimengung geschieht durch Chlorbaryumlösung in salzsaurer Lösung; in dieser ist der schwefligsaure Baryt löslich, während der schwefelsaure Baryt ungelöst bleibt. Bei der Prüfung muss man sehr vorsichtig verfahren. Setzt man nämlich zu der Sulfitlösung zuerst Salzsäure oder verwendet man weniger verdünnte Lösungen von Salzsäure, so erhält man durch Chlorbaryumzusatz eine starke Fällung — vermuthlich weil die frei gewordene SO_2 sich rasch ganz oder zum Theil in Schwefelsäure verwandelt. Am besten prüft man so, dass man zuerst Chlorbaryumlösung zusetzt und den hauptsächlich aus Baryumsulfit bestehenden Niederschlag durch tropfenweises Zugeben ganz verdünnter Salzsäure wieder löst.

Da das Natriumsulfit mit verschiedenen Mengen Krystallwasser krystallisirt, so musste bei jeder neuen Krystallisation eine Analyse

der erhaltenen Krystalle vorgenommen werden. Sämmtliche Analysen ergaben übereinstimmend als Gehalt

an Krystallwasser 7 Moleküle = 50,6 Proc. des Gewichts
an SO_2 . . . . = 25,25 " " "
an NaO . . . . = 24,42 " " "

entsprechend der Formel $Na_2SO_3 + 7H_2O$. Das wasserfreie Salz, das ich allen Berechnungen zu Grunde gelegt habe, enthält hiernach 50,5 Proc. oder rund die Hälfte seines Gewichts an schwefliger Säure.

Zur Ermittlung der Wirkung des schwefligsauren Natriums wurden zunächst **Versuche mit Kaltblütern** (Fröschen) unternommen, denen 1/2—1 ccm der frisch bereiteten Lösung von 2—4—8 Proc. Na_2SO_3-Gehalt unter die Rückenhaut injicirt wurde. Bei Verwenstärkerer Lösungen erschwert die starke Alkalescenz die Resorption und verzögert damit den Verlauf der Vergiftung.

Die zur tödtlichen Vergiftung von Fröschen benöthigten Dosen schwefligsauren Natrons schwanken je nach Grösse und Ernährungszustand der Thiere zwischen 0,01—0,04 g (= 0,005—0,02 SO_2); 0,04 g Na_2SO_3 erwies sich unter allen Umständen als absolut tödtliche Gabe. Die Erscheinungen, welche die Thiere boten, lassen sich kurz folgendermaassen zusammenstellen:

Etwa 1/2—3/4 Stunde nach der Injection verlieren die Frösche, die anfangs noch lebhafte Fluchtversuche unternommen haben, ihr frisches Aussehen und ihre gewöhnliche Haltung. Die Brust ist durch Erschlaffung der Muskeln der sie stützenden Vorderextremitäten auf die Unterlage gesunken, der Kopf nach abwärts gebeugt, die Augen geschlossen, zurückgezogen und glanzlos. Energisches Kneipen veranlasst sie noch zu Sprungbewegungen, dieselben sind träge, unergiebig. Die Thiere befinden sich anscheinend in einem grossen Schwächezustand. Diese Erscheinungen verschwinden, wenn die Dosis zur tödtlichen Vergiftung nicht ausreichte, rasch wieder und bereits nach einer weiteren 1/4—1/2 Stunde ist das Thier wieder vollkommen munter und beweglich. Im entgegengesetzten Falle aber steigert sich die Schwäche zu vollkommener Lähmung, die Bauchathmung erlischt, die Herzbewegungen sind äusserlich nicht mehr sichtbar, die Rückenlage wird ertragen, die abducirten Extremitäten bleiben in allen Stellungen liegen (1—1 1/2 Stunden nach der Injection). Die Reflexerregbarkeit erlischt etwas später. Die faradische Erregung der peripheren Nervenstämme löst in diesem Stadium noch ziemlich kräftige Zuckungen der Extremitäten aus, aber die Erregbarkeit nimmt rasch ab, bereits nach 1/4—1/2 Stunde ist sie auf ein Minimum gesunken oder ganz erloschen. Die directe Erregbarkeit

der Muskeln überdauert die der Nerven um kurze Zeit, erlischt jedoch gleichfalls viel schneller, als bei einem normalen, durch Decapitation getödteten Frosch. Ausschalten der Extremität von der Vergiftung durch vorgängige Unterbindung der Arteria cruralis oder Unterbrechung der Nervenleitung durch Durchschneidung des Ischiadicus vor der Injection verhinderte das Sinken der Erregbarkeit der Nerven und Muskeln der betreffenden Extremität nicht wesentlich; auf eine eingehende Untersuchung dieser Verhältnisse habe ich, da sie erst nach dem Tode des Thieres auftreten, verzichten zu können geglaubt.

Eine Veränderung im Blut (oder in anderen Organen), die auf weitere Wirkungen des schwefligsauren Natrons zurückzuführen wäre, wurde nicht beobachtet.

Wurde das Herz sofort, nachdem die centrale Lähmung vollkommen ausgebildet war, freigelegt, so zeigte es stets diastolischen Stillstand und starke Ueberfüllung mit Blut, die mechanische Erregbarkeit war vollkommen erloschen, oder es antworteten nur die Vorhöfe allein durch schwache Zuckungen auf den Reiz.

Wurde das Herz aber später, etwa nach dem Verschwinden der Erregbarkeit der peripheren Nerven, blossgelegt, so erschienen die Vorhöfe allerdings auch diastolisch und stark überfüllt, der Ventrikel dagegen in einem auffälligem Zustand starrer Contraction mit beträchtlicher Verkleinerung des Volumens; er besass dann eine ziemliche Härte, blasse, fast weisse Farbe und etwas höckerige Oberfläche. Da die allgemeine Muskelstarre erst nach mehreren Stunden eintrat, kann dieser Contractionszustand nicht als Theilerscheinung derselben aufgefasst werden, er ist offenbar bedingt durch eine Nachwirkung des Giftes auf den ursprünglich gelähmten Herzmuskel. Gefehlt hat er in keinem der zahlreichen Versuche. Der Zeitpunkt seines Zustandekommens war jedoch verschieden, mechaniche Berührung und Zutritt der Luft scheinen ihn zu beschleunigen.

Zur Feststellung des zeitlichen Eintritts der Herzschwäche und des Herzstillstandes dient der nachstehend mitgetheilte Versuch am gefensterten Frosch.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in d. Min.	Bemerkungen
4 h 30 m	66	Der Ventrikel contrahirt sich vollkommen, verblasst dabei.
4 h 31 m	—	Injection von 0,02 g Na_2SO_3 in den seitlichen Lymphsack.
4 h 35 m	68	Ventrikel contrahirt sich unvollkommen, verblasst nicht.
4 h 40 m	42	Herzthätigkeit aussetzend.

Zeit	Zahl der Herzcontractionen in d. Min.	Bemerkungen
4 h 43 m	26	
4 h 44 m	20	Contractionen des Ventrikels sehr unvollkommen, er bleibt auch bei der Systole mit Blut gefüllt.
4 h 48 m	16	
4 h 52 m	12	Sehr unregelmässige Herzthätigkeit, Herzpause 4—6—8 Secunden, nach sehr langer Pause stärkere Contraction.
4 h 55 m	10	Vorhöfe contrahiren sich noch sehr gut.
4 h 57 m	5	
5 h 2 m	—	Diastolischer Stillstand des strotzend mit Blut gefüllten Herzens. Auf mechanischen Reiz noch einzelne Contractionen, Atropingabe ohne Erfolg. Beim Losbinden bleibt der Frosch in Rückenlage, die centrale Lähmung ist bereits vorhanden. Reflexe werden noch ausgelöst.
5 h 21 m	—	Reflexerregbarkeit erloschen.
6 h 5 m	—	Ventrikel hart, stark contrahirt, blass.

Nach den mitgetheilten Versuchen bewirkt das schwefligsaure Natrium bei Kaltblütern Lähmung des Centralnervensystems und des Herzmuskels. Die Lähmung des Centralnervensystems ist eine absteigende, es werden zuerst die willkürlichen, dann erst die reflectorischen Functionen aufgehoben. Gleichzeitig mit der Lähmung des Centralnervensystems entwickelt sich die des Herzmuskels, doch erscheint die letztere gewöhnlich bereits vollendet, bevor die erstere total eingetreten ist.

Auch auf **Warmblüter** äussert das schwefligsaure Natrium eine specifische Wirkung in Gaben, welche denen bei Kaltblütern ziemlich gleichkommen.

Bei subcutaner Injection beträgt die letale Dosis bei Kaninchen und Meerschweinchen durchschnittlich 0,6 g Na_2SO_3 pro Kilogramm Körpergewicht; Hunde, Katzen und weisse Mäuse werden erst bei Verabreichung von 1,3—1,6 g pro Kilogramm getödtet.

In den Symptomen der Vergiftung durch die subcutane Injection unterscheiden sich die beiden Gruppen der Versuchsthiere gleichfalls.

Kaninchen und Meerschweinchen werden zunächst in ihrem Wohlbefinden wenig alterirt, allmählich stellt sich dann ein gewisser Grad von Trägheit ein, sie legen sich platt auf den Boden und sind durch energisches Kneipen nur schwer zu Bewegungen zu veranlassen.

Die Athmung ist anfangs normal, wird dann bei einigen beschleunigt, bei anderen verlangsamt und bekommt gegen das Ende zu einen dyspnoischen Charakter. Die Zahl der Herzschläge ist

nur zuletzt etwas herabgesetzt, der Herzstoss immer ziemlich kräftig. Das Bewusstsein scheint dabei stets vollkommen erhalten. In diesem Zustand bleiben die Thiere 10—15 Minuten ohne weitere Symptome, bis sie plötzlich unter krampfhaftem Aufschnellen des Körpers auf die Seite fallen und nach wenigen oberflächlichen Athemzügen unter Athmungs- und Herzstillstand verenden.

Bei sofortiger Eröffnung der Brusthöhle stehen die Ventrikel in Diastole bereits still, sind jedoch einige Minuten hindurch noch mechanisch erregbar; die Vorhöfe zucken unregelmässig länger Zeit fort.

Nach mehreren Stunden zeigt das Herz im Ventrikeltheil denselben starren Contractionszustand wie das der Kaltblüter, die allgemeine Körperstarre tritt viel später auf.

Bei Hunden und Katzen ähneln die ersten Erscheinungen einer Art Nausea; die Thiere sehen trübselig drein, lassen die Köpfe hängen, aus dem Maul fliesst reichlich Speichel, es erfolgt einmaliges oder wiederholtes Erbrechen und Kothentleerung, worauf ihnen offenbar etwas wohler wird: sie legen sich nieder; nach einiger Zeit werden sie plötzlich unruhig, wechseln fortwährend den Lagerplatz, die Athmung ist erschwert, zuletzt hochgradig dyspnoisch, das Maul wird weit geöffnet, die heraushängende Zunge ist dunkelroth gefärbt. Bald darauf legen sie sich unter Anzeichen grosser Schwäche auf die Seite und gehen nach längerer oder kürzerer Zeit bei bis zuletzt vorhandenem Bewusstsein unter steter Abnahme der Athemfrequenz und unter plötzlichem Erlöschen der bis dahin scheinbar ganz kräftigen Herzthätigkeit ohne nennenswerthe Convulsionen zu Grunde. Das Verhalten des Herzens nach dem Tode ist das gleiche wie bei der vorgenannten Gruppe. Bei der Katze und beim Hund fand sich an der Injectionsstelle die Subcutis serös-sulzig durchtränkt und blutig imbibirt; da dieser Befund bei den Kaninchen fehlte, muss er auf Rechnung der Alkalescenz der concentrirten $Na_2 SO_3$-Lösungen gesetzt werden, die zur Beibringung der letalen Dosis nöthig waren. Sonstige Veränderungen, namentlich des Blutes, wurden nirgends wahrgenommen.

Bei innerlicher Darreichung des schwefligsauren Salzes, bei welcher zur letalen Vergiftung viel grössere Gaben nöthig sind, sind die Erscheinungen beim Kaninchen dieselben, wie bei subcutaner Injection, nur ist der Verlauf etwas protrahirter, entsprechend der langsameren Resorption des Giftes. Im Magen findet sich bei der Obduction schwacher Geruch nach schwefliger Säure und stark saure Reaction des Inhalts. Die Schleimhaut war theilweise lebhaft geröthet und mit einzelnen Ekchymosen durchsetzt.

Bei Hunden ist eine Vergiftung durch Einführung einer Lösung des Sulfits in den Magen nicht möglich, da die Thiere durch Erbrechen des Giftes sich sofort wieder entledigen.

Bei einem Hund, dem nach Injection von 200 ccm einer 12,5proc. Lösung in den Magen der Oesophagus unterbunden worden war, fand sich eine starke Gastroenteritis. Bei nicht tödtlichen Gaben, bei subcutaner wie bei innerlicher Application beobachtet man entweder gar keine Symptome an den Thieren oder es bilden sich nur einzelne der erwähnten Erscheinungen, wie Speichelfluss, Erbrechen, Unruhe, Trägheit, bisweilen auch Dyspnoe aus. Die Thiere erholen sich meist rasch wieder, fressen und bieten den übrigen Tag hindurch vollkommen normales Aussehen.

Bei intravenöser Injection der Lösungen genügen durchschnittlich 0,2 g Na_2SO_3 pro Kilogramm Körpergewicht bei Kaninchen, 0,4 g bei Katzen, um den Tod herbeizuführen.

Ist die Injection vollendet und das Thier losgebunden, so liegt es in einem Zustand grösster Schwäche mit vorgetriebenen Bulbis da, bisweilen einige Minuten, meist nur einen Moment und geht unter Stillstand der Respiration und der Herzthätigkeit ohne weitere Erscheinungen zu Grunde.

Versuchsprotokolle.

1. Kaninchen, 2000 g; 12 ccm einer 10proc. Lösung = 1,2 g Na_2SO_3 subcutan. Nach 25 Minuten legt sich das Thier mit gestreckten Hinterbeinen platt auf den Bauch, Athmung beschleunigt, dyspnoisch, Augen halb geschlossen; die durch Kneipen ausgelösten Bewegungen schwerfällig. Nach Verlauf von weiteren 10 Minuten springt das Kaninchen plötzlich vorwärts, fällt auf die Seite, Athmung und Herzthätigkeit erlöschen gleichzeitig. Herzohren zucken noch, Ventrikel und Vorhöfe diastolisch still, nach 3 Stunden die Ventrikel starr contrahirt, blass, etwas höckerig.

2. Meerschweinchen, 220 g; 0,12 g Na_2SO_3 subcutan ohne Erfolg. Am nächsten Tag 0,15 g (1,5 ccm 10proc. Lösung). 30 Minuten nach der Injection legt sich das Thier unter Anzeichen grosser Schwäche platt auf den Boden, schliesst die Augen. Auf die Seite gelegt, macht es vergebliche Versuche sich wieder aufzurichten. Respiration stark verlangsamt, Herzschlag deutlich fühlbar.

Nach weiteren 25 Minuten ist starke Abnahme der Zahl der Herzschläge wahrzunehmen. Herzstoss noch gut fühlbar. Wenige Minuten später plötzlicher Athmungs- und Herzstillstand; schwache Streckkrämpfe, einige tiefe Inspirationen. Ventrikel diastolisch, nach 1 Stunde starr contrahirt. Allgemeine Körperstarre beginnt erst 3 Stunden später aufzutreten.

3. Weisse Maus, 16 g schwer. Erhält subcutan 0,015 g Na_2SO_3 (0,4 ccm 7,5proc. Lösung) 9 h. 58 m. 10 h. 4 m. Maus legt sich auf

den Bauch, schliesst die Augen und lässt den Kopf hängen. Auf Kneipen macht sie einige Schritte, legt sich dann wieder nieder. 10 h. 6 m. Seitenlage; Athmung mühsam. 10 h. 9 m. Auf Kneipen zappelnde Bewegungen mit den Extremitäten, das Thierchen ist nicht mehr im Stande, sich aufzurichten, ist aber bei Bewusstsein.

10 h. 12 m. Inspirationskrämpfe. Das während derselben freigelegte Herz steht in Diastole still, ist aber noch mechanisch erregbar. 11 h. Contractionszustand an den Ventrikeln bereits ausgebildet. 12 h. Todtenstarre beginnt.

4. Katze, 3510 g; 2,1 g subcutan (10 ccm 21 proc. Lösung). Sofort nach der Injection ist die Katze sehr gereizt, wird dann ruhiger und hockt sich trübselig in die Ecke des Käfigs. Nach 1/4 Stunde häufiges Schlecken mit der Zunge, klägliches Miauen, nachher leichte Dyspnoe. Nach 1 1/2 Stunden erscheint sie wieder munter, schmeichelt. Nach einigen Tagen neuerdings 3,6 g Na_2SO_3 subcutan (15 ccm 2,4 proc. Lösung). Es wiederholen sich die geschilderten Symptome, jedoch ist die Dyspnoe viel stärker, die Katze athmet mit weit geöffnetem Mund und vorgestrecktem Kopf. Zunge blutroth. Nach 15 Minuten starker Speichelfluss, Blick starr; nach 20 Minuten legt sie sich auf die Seite und ist gegen Kneiden ziemlich apathisch. Nach 30 Minuten einmaliges Erbrechen. Darauf fühlt sich das Thier offenbar wohler, beleckt seine Extremitäten. Die Dyspnoe und die Salivation nehmen ab; nach 1 Stunde ist die Athmung wieder normal, das Thier noch sehr matt, zeigt aber frisches Aussehen und Interesse für die Vorgänge in der Umgebung.

Nach mehrtägiger Pause, während welcher die Katze normales Verhalten bot, auch Fresslust zeigte, wiederum subcutane Injection von 4,8 g schwefligsaurem Natron (20 ccm 24 proc. Lösung). Injection 10 h. 12 m. 10 h. 16 m. Seitenlage, klägliches Schreien. 10 h. 20 m. Wiederholtes Erbrechen, Abnahme der Athemfrequenz. 10 h. 31 m. Speichelfluss. 10 h. 40 m. Starke Dyspnoe, dann plötzliches Aussetzen der Athmung, kurzdauernder Opisthotonus; darauf noch einige flache Athemzüge, Athmungsstillstand und Inspirationskrämpfe.

Herz schlägt noch fühlbar (20 Schläge in 10 Secunden) 1/2 Minute fort; bei der Eröffnung diastolischer Stillstand der Ventrikel, zuckende Bewegungen der Vorhöfe. Nach 1/2 Stunde die Ventrikel stark zusammengezogen. Die Subcutis an der Injectionsstelle stark serös-sulzig durchtränkt, etwas blutig suffundirt, sehr brüchig. Im Harn etwas Albumin.

5. Hund, 4800 g schwer. Injection von 5 g Natriumsulfit subcutan an 6 verschiedenen Körperstellen (20 ccm 25 proc. Lösung). Nach 1/4 Stunde sieht der Hund sehr trübselig drein, lässt Kopf und Schweif hängen. Häufiges Schlecken, Gähnen und Winseln. Nach 1/2 Stunde leichte Dyspnoe, Maul geöffnet. Nach 1 1/4 Stunden Erbrechen. Darauf legt sich das Thier nieder und ist nach 2 Stunden wieder munter.

Am nächsten Tag Wiederholung der Injection. 7,5 g (30 ccm 25 proc. Lösung) schwefligsaures Natron. Während der Injection keine Schmerzensäusserungen. Nach 10 Minuten klägliches Winseln, grosse Unruhe. Nach 1/2 Stunde wiederholtes Erbrechen. Das Erbrochene wird sofort

wieder aufgefressen. Unter ziemlicher Athemnoth legt sich der Hund auf die Seite, wechselt häufig die Lage und ist ziemlich apathisch.

Dieser Zustand bleibt den ganzen Tag über unverändert. Die Athmung und Herzthätigkeit ist sehr schwach, die Körpertemperatur auf 32,5° C. gesunken, das Thier ist unfähig sich zu erheben, aber vollständig bei Besinnung. Nach dem Einpacken in heisse Watte tritt scheinbar etwas Besserung ein. Die Temperatur steigt auf 33,50°. In der Nacht erfolgt aber der Tod.

Bei der Section ergiebt sich unter der Haut der gleiche Befund wie bei der Katze. Magen- und Darmschleimhaut etwas injicirt. Im Harn eine Spur Albumin.

6. Kaninchen, 1650 g. Injection von 1,3 g in den Magen. Keine Erscheinungen. Nach 24 Stunden Injection von 2,6 g. Nach 1/2 Stunde leichter Speichelfluss, Bauchlage, Dyspnoe. Nach 3/4 Stunde: Respirationsfrequenz nimmt rasch ab, die einzelnen Athemzüge werden sehr oberflächlich und hören gleichzeitig mit der Herzthätigkeit auf. Vorhöfe schlagen noch einige Minuten ziemlich kräftig fort.

Bei der Section zeigt sich die Magenschleimhaut geröthet und von kleinen Hämorrhagien durchsetzt, der Inhalt reagirt deutlich sauer, im Darm dünnflüssiger alkalischer Inhalt. Herz zuerst diastolisch, schlaff, später hart und zusammengezogen.

7. Kaninchen, 1830 g schwer, intravenöse Injection von 0,4 g (10 ccm 4proc. Lösung) Na_2SO_3. Nach dem Losbinden legt sich das Thier sofort breit auf den Bauch, ist aber zu schwach, um sich zu bewegen. Besonders erscheinen die Vorderbeine unfähig, das Gewicht des Körpers zu tragen, sie gleiten bei Bewegungsversuchen von dem gesuchten Stützpunkt seitlich ab. Das Thier vermag sich durch Stösse der Hinterläufe etwas vorwärts zu schnellen. Nach einigen Minuten legt es sich auf die Seite, die Bulbi treten stark hervor, die Athmung wird oberflächlich, aussetzend und erlischt rasch völlig. Herz diastolisch, mechanisch noch erregbar. Nervus phrenicus reagirt noch auf die Application des faradischen Stroms.

Aus den Versuchen mit Warmblütern können Anhaltspunkte für eine stärkere Einwirkung des schwefligsauren Natrons auf das Gesammtnervensystem nicht gewonnen werden, denn die Thiere bleiben bis zum letzten Augenblick im Besitze der willkürlichen Bewegungsfähigkeit und des Bewusstseins.

Die Wirkung beruht bei ihnen augenscheinlich auf einer intensiven Störung der Athmung und des Kreislaufs.

Die nähere Analyse dieser Störungen wird im Folgenden behandelt.

Die hierhergehörigen Versuche wurden fast ausschliesslich bei Kaninchen, einer mit einer Katze angestellt. Wegen der stark alkalischen Reaction stärkerer Natriumsulfitlösungen, die bei directer Injection ins Blut möglicherweise nachtheilig geworden wäre, mussten ziem-

lich verdünnte Lösungen gewählt werden. Ich benutzte eine 4 proc. Lösung. Um die daraus erwachsende grössere Menge Flüssigkeit nicht zu rasch in die Blutbahn zu bringen, wurde sie in eine genau getheilte Bürette gegeben, die gestattete, sie langsam und in dem Bedarf entsprechender Menge in die Vene eintreten zu lassen.

Lässt man nun die Lösung langsam, aber continuirlich einlaufen, so beobachtet man ein allmähliches, fast geradliniges Absinken des Blutdrucks unter steter Abnahme der Zahl der Herzschläge und geringer Zunahme der Höhe der Pulse, auf ca. 40—50 mm Hg; auf dieser Höhe verweilt der Druck einige Minuten und fällt dann steil zur Abscisse herab unter gleichzeitigem Verschwinden der Herz- und Athembewegungen. Lässt man dagegen die Lösung nicht continuirlich einfliessen, sondern unterbricht den Einlauf z. B. nach jedem Cubikcentimeter, so tritt zwar auch sofort (nach 30 Secunden, der Dauer eines Blutumlaufs) ein geringes Absinken des Blutdrucks auf, das nach 1 Minute am stärksten ist, aber bereits in der nächsten Minute beobachtet man wieder Ansteigen des Drucks zur normalen Höhe. Regulirt man den Zulauf in der Weise, dass man die nächste Portion einlaufen lässt, ehe die Druckhöhe wieder ganz normal geworden ist, so gelingt es, den Druck ganz allmählich mehr und mehr herabzusetzen.

Sind bei diesem Verfahren 10—15 ccm (= 0,4—0,6 Na_2SO_3) eingelaufen, so ist der Druck auf durchschnittlich 30—40 mm Hg herabgesunken und bleibt hier einige Zeit constant. Sensible Reizung und Erstickung ist ohne Einfluss auf ihn, wohl steigert ihn aber Aortencompression auf eine ansehnliche Höhe (auf 80—90 mm Hg und darüber), wenn auch nicht so bedeutend wie unter normalen Verhältnissen. Daraus ergibt sich, dass das Herz in seiner Leistungsfähigkeit im Ganzen noch wenig beeinträchtigt, das vasomotorische Centrum dagegen gelähmt ist.

Gleichzeitig hat sich die Pulsfrequenz von 200 in der Minute auf die Hälfte verringert, die Höhe der einzelnen Pulscurve aber von 0,5 auf 3—4 mm erhoben. Lässt man nun weiterhin recht vorsichtig, höchstens tropfenweise, neue Mengen der Lösung zufliessen, so sinkt der Druck noch etwas herab und die Pulse werden plötzlich enorm gross (9—10 mm hoch bei der Katze) und langsam (40—50 in der Minute) bei gleichzeitigem Erlöschen der Athmung. Aortencompression bewirkt auch jetzt noch eine geringe Steigerung; die plötzliche Vergrösserung des Pulses und die jetzt nahezu erfolglose Reizung des Halsmarks (vgl. den Versuch an der Katze) deutet auf eine Lähmung der peripheren Gefässe.

Zur Gewissheit wird diese periphere Gefässmuskellähmung durch die Durchblutungsversuche mit ausgeschnittenen Schweinsnieren.

Bei einem Gehalte von 0,5 pro mille Na_2SO_3 im Blut betrug die aus der Vene abfliessende Blutmenge bei mehrmaligen Versuchen stets das Doppelte der bei Durchleitung normalen Blutes erzielten Ausflussmenge. Die durch Na_2SO_3 erzeugte Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit betrug somit 100 Proc. Diese Veränderung ist eine dem Na_2SO_3 eigenthümliche, nicht durch die alkalische Reaction des Salzes bedingt, da Kobert[1]) für das viel stärker alkalische Natrium carbonicum bei höherem Gehalt (0,9 pro mille) im Blut nur 70 Proc., in einem anderen Falle bei noch höherem Gehalte (3,6 pro mille) sogar nur 14 Proc. Zunahme der Ausflussgeschwindigkeit fand.

Aus dem Stadium der peripheren Gefässlähmung kann sich das Thier durch Einleiten künstlicher Respiration gewöhnlich noch erholen, bisweilen folgt derselben aber plötzliches steiles Absinken des Druckes auf die Abscisse durch schliessliche Lähmung des Herzens. Sehr leicht dagegen erholt sich das Thier aus dem Stadium der centralen Gefässlähmung, besonders wenn die bisweilen mangelhafte Respiration durch zeitweise künstliche Athmung unterstützt wird. Es beginnt dann schon nach 5—10 Minuten der Druck zu steigen, Erstickung und etwas später auch sensible Reizung steigert den Druck beträchtlich, die Pulse werden zahlreicher, klein, nach 40—50 Minuten ist der Blutdruck wieder ganz oder nahezu normal. Bei neuerlichem Einlauf kann derselbe Vorgang beliebig wiederholt werden. Besondere Beachtung verdient noch das Verhalten der Athmung. Dieselbe blieb in einzelnen Fällen bis zum Eintritt der peripheren Gefässlähmung ziemlich unverändert, erlosch aber dann ganz plötzlich. Meist jedoch tritt parallel dem Sinken des Blutdrucks eine Abnahme der Frequenz (von 48 auf 24 in der Minute) und der Tiefe des einzelnen Athemzugs (7—8 mm auf 3—4 mm Curvenhöhe) ein; die Athmung wurde aussetzend und unregelmässig und erlosch bisweilen schon vor dem Eintritt der Gefässlähmung.

Versuch 1.

Kaninchen, 2160 g schwer, nicht narkotisirt. Carotis sin. mit dem Manometer verbunden. 4 proc. Lösung von Na_2SO_3.

1) Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Dieses Archiv. XXII. Bd. 1887. S. 92.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Bemerkungen
11 h 2 m	105	267	
11 h 6 m	—	—	Beginn des Einlaufs von 10 ccm = 0,4 g Na_2SO_3.
11 h 9 m	85	252	
11 h 11 m	61	144	Die Pulscurven werden dauernd grösser (die Höhe der einzelnen 3 mm).
11 h 12 m	59	156	Einlauf beendet.
12 h 15 m	44	156	
12 h 18 m	14	—	Verschwinden der Pulscurven. Athmung erloschen, künstliche Athmung ohne Erfolg.

Versuch 2.

Kaninchen, 1700 g schwer, nicht narkotisirt. Tracheotomie; die Trachealcantile mit der Marey'schen Trommel, die Carotis sin. mit dem Manometer verbunden. 4 proc. Lösung von Na_2SO_3.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Höhe der Pulswelle in mm	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
9 h 52 m	95	240	—	51	4—6	
9 h 53 m	—	—	—	—	—	Einlauf beginnt.
10 h 9 m	87	174	1	54	7—8	9 ccm eingelaufen = 0,36 Na_2SO_3.
10 h 12 m	65	156	3	66	5—7	12 ccm eingelaufen = 0,48 Na_2SO_3.
10 h 16 m	44	132	3,5	63	2—4	13 ccm eingelaufen = 0,52 Na_2SO_3.
10 h 19 m	25	108	—	78	2—4	Athmung sehr schwach.
10 h 20 m	0	—	—	—	—	Pulse sehr klein. Druck sinkt bis zur Abscisse, Herz- und Respirationsstillstand, künstl. Athmung erfolglos.

Versuch 3.

Kaninchen, 1720 g schwer, mit 0,2 ccm 1 proc. Curarelösung curarisirt. Tracheotomie, künstliche Respiration; Carotis sin. mit dem Manometer verbunden. 4 proc. Lösung von Na_2SO_3.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Bemerkungen
11 h 10 m	110	228	
11 h 13 m	131	—	Erstickung.
11 h 15 m	—	—	Beginn des Einlaufs.
11 h 19 m	91	180	7 ccm eingelaufen = 0,28 Na_2SO_3. Pulse werden grösser (Höhe 1,5 mm).
11 h 49 m	57	84	18 ccm eingelaufen = 0,72 Na_2SO_3. Pulse hoch. 5—9 mm.
11 h 55 m	42	66	Sensible Reizung ohne Effect.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Bemerkungen
11 h 56 m	42	—	60 Secunden Erstickung.
11 h 58 m	68	—	Aortencompression.
12 h 3 m	42	78	Pulse kleiner (4 mm). Das Thier erholt sich wieder.
12 h 6 m	108	—	Aortencompression.
12 h 8 m	63	—	60 Secunden Erstickung.
12 h 12 m	51	102	Neuerl. Einlauf von 2 ccm.
12 h 13 m	36	60	
12 h 22 m	27	96	
12 h 32 m	28	—	50 Secunden Erstickung.
12 h 34 m	55	—	Aortencompression.
12 h 45 m	11	90	Der Druck sinkt in der Folge auf 11, Erstickung ist ohne Einwirkung, die Aortencompression erhöht den Druck bis auf 27 mm. Pulse sehr gross. Versuch beendet.

Versuch 4.

Kaninchen, 2200 g schwer, mit 2 g Urethan intravenös beruhigt. Tracheotomie; die Trachealcanüle mit der Marey'schen Trommel, die Carotis sin. mit dem Manometer verbunden. 4 proc. Lösung von Na_2SO_3.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
					Die Lösung wird cubikcentimeterweise eingelassen. 30 Secunden nach dem Einlauf eines Cubikcentimeters sinkt der Druck, hebt sich aber nach 1 Minute wieder. Vor der vollständigen Wiedererhöhung der nächste Cubikcentimeter.
4 h 13 m	104	228	45	7,5	
4 h 14 m	—	—	—	—	Einlauf beginnt.
4 h 22 m	89	216	42	5,5	3 ccm eingelaufen = 0,12 Na_2SO_3.
4 h 31 m	80	210	39	6,0	6 ccm " = 0,24 " "
4 h 38 m	68	198	42	6,5	9 ccm " = 0,36 " "
4 h 44 m	65	174	36	5,0	12 ccm " = 0,48 " " Pulse werden grösser.
4 h 50 m	63	126	36	4,5	15 ccm eingelaufen = 0,6 Na_2SO_3. Pulse 3,5 mm hoch.
4 h 54 m	—	—	—	—	17 ccm eingelaufen = 0,68 Na_2SO_3.
4 h 56 m	28	—	—	—	Respirationsstillstand. Pulse 5—10 mm hoch. Künstliche Respiration.
4 h 58 m	59	—	—	—	Aortencompression.
5 h 5 m	44	138	—	—	Das Thier erholt sich wieder.
5 h 25 m	59	198	—	—	
5 h 35 m	120	—	—	—	Aortencompression.
5 h 47 m	74	204	39	4,0	Spontane Athmung. Pulse wieder klein.
5 h 52 m	—	—	—	—	Vagusdurchschneidung beiderseits. Nach Vagusreizung Herzstillstand.
5 h 59 m	87	198	24	9,0	

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
6 h 6 m	40	156	27	5,0	Weitere 3 ccm (insgesammt 20 ccm) eingelaufen. Pulse grösser. Erstickung ohne Einfluss.
6 h 11 m	74	—	—	—	
6 h 12 m	32	120	—	—	Respirationsstillstand. Sehr grosse Pulse. Nach Einleitung künstlicher Athmung beginnt in der Folge der Druck wieder zu steigen. Versuch abgebrochen.

Versuch 5.

Katze, 2400 g schwer; auf 4,5 g Urethan subcutan tritt vollständige Narkose ein. Tracheotomie; die Trachealcanüle mit der Marey-schen Trommel, die Carotis sin. mit dem Manometer verbunden. In den freigelegten Atlasbogen werden die Pole zur faradischen Reizung des Halsmarks eingeschraubt. 4 proc. Lösung von Na_2SO_3.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Höhe der Pulswelle in mm	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
11 h 40 m	154	162	3	24	10	
11 h 53 m	129	132	3	24	9	5 ccm eingelaufen = 0,2 Na_2SO_3.
11 h 55 m	106	120	3	24	9	6,5 ccm "
12 h — m	97	102	4	18	9	7,7 ccm "
12 h 10 m	—	—	—	—	—	10 ccm " = 0,4 " " Das Manometer in Unordnung, während der zur Reparatur benöthigten Zeit erholt sich das Thier.
12 h 18 m	137	126	5	18	9	
12 h 24 m	112	120	6	21	9	12 ccm eingelaufen = 0,48 Na_2SO_3.
12 h 31 m	103	120	6	21	7	14 ccm " = 0,56 " "
12 h 34 m	91	114	6	15	5	15 ccm " = 0,6 " "
12 h 36 m	70	84	3—10	15	5	Mittlerer Druck. Synchron mit der Athmung grosse Puls- u. Druckschwankungen.
12 h 38 m	47	48	13	15	6	15½ ccm eingelaufen.
12 h 41 m	47	42	3	—	—	60 Secunden Erstickung.
12 h 45 m	91	96	6	15	8	
12 h 48 m	99	96	3	15	6	
12 h 50 m	110	108	2	—	—	60 Secunden Erstickung.
12 h 51 m – 1 h 5 m	—	—	—	—	—	Gerinnung in der Canüle der Carotis, während der Entfernung des Gerinnsels erholt sich das Thier.
1 h 5 m	106	120	6	18	8	
1 h 9 m	80	96	8	15	4	Weitere 1½ ccm eingelaufen. (im Ganzen 11)
1 h 12 m	55	66	10	15	4	18 ccm eingelaufen.
1 h 13 m	38	54	10	—	—	19 ccm eingelaufen.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Höhe der Pulswelle in mm	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
1 h 15 m	32	42	10	—	—	60 Secunden Erstickung; die vorher schon sehr schwache Athmung erlischt, künstliche Respiration. Pulse sehr gross, die Frequenz nimmt fortwährend ab, der Druck sinkt bis zur Abscisse.
1 h 22 m	—	—	—	—	—	Reizung des Rückenmarks ohne Wirkung auf den Druck, nur Zuckungen der Muskeln.
1 h 30 m	—	—	—	—	—	Pulse werden unregelmässig, klein. Ende des Versuchs.

Das schwefligsaure Natrium bewirkt also zuerst centrale, dann periphere Gefässlähmung, schliesslich Herzlähmung.

Gleichzeitig mit der peripheren Gefässlähmung erfolgt Respirationsstillstand.

Tritt im Momente des letzteren sofort künstliche Athmung in Thätigkeit, so kann sich das Thier, wenn die Herzlähmung noch nicht vorhanden ist, jeder Zeit wieder erholen.

Diese Möglichkeit des sich wieder Erholens wurde an einer Reihe von Kaninchen, denen unter Controle des Blutdrucks und der Athmung an der Kymographiontrommel gerade so viel Natriumsulfit in die Vene eingelassen wurde, dass nur das vasomotorische Centrum gelähmt war, experimentell erprobt und zugleich wurden die Symptome beobachtet, welche die Thiere hei Lähmung des vasomotorischen Centrums im Allgemeinbefinden zeigten.

Alle Versuchsthiere befanden sich nach dem Losbinden in einem Zustand grösster Erschöpfung, sie waren anfänglich völlig ausser Stand, grössere Bewegungen auszuführen und blieben liegen, wie sie hingelegt wurden. Jedoch ging aus gewissen Kundgebungen der Aufmerksamkeit und aus zuckenden Bewegungen mit dem Kopf beim Nähern der Hand hervor, dass das Bewusstsein erhalten war. Das Vorhandensein von Reflexen und das Anziehen der Extremitäten nach passiver Abduction schliesst auch eine erhebliche anderweitige centrale Lähmung aus. Ziemlich rasch, nach $1/4$ Stunde ungefähr, waren die Thiere wieder befähigt sich zu bewegen und unternahmen auf Anstossen schwache Fluchtversuche. Von da ab besserte sich das Befinden zusehends, nach 1 Stunde war der Blutdruck wieder normal, die Athmung regelmässig, im Aussehen der Thiere nichts Auf-

fallendes mehr. Am nächsten Tage waren sie ziemlich munter und frassen wieder. Selbstverständlich muss man sorgen, dass die Thiere während des Versuchs vor Entwärmung geschützt werden. Sie wurden bei meinen Versuchen schon von Beginn an in erwärmte Watte eingepackt.

Versuch 6.

Kaninchen, 1470 g schwer. Tracheotomie; die Trachealcanüle mit der Marey'schen Trommel, die Carotis sin. mit dem Manometer verbunden. 4 proc. Lösung von Na_2SO_3.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Höhe der Pulscurve in mm	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
10 h 25 m	84	216	0,5	60	3–4	
10 h 30 m	—	—	—	—	—	Einlauf beginnt.
10 h 40 m	76	216	0,5	45	2	3 ccm eingelaufen = 0,12 Na_2SO_3
10 h 52 m	61	192	1	48	2	7 ccm „ = 0,28 „ „
10 h 57 m	57	192	1	45	2	8 ccm „ = 0,32 „ „
11 h 2 m	47	186	1	51	2	9 ccm „ Synchron mit der Athmung zeitweise starke Druckabfälle (9 mm Hg).
11 h 8 m	42	192	1	—	—	10 ccm eingel. = 0,4 Na_2SO_3
11 h 10 m	34	102	4	42	1,5	10½ ccm „ = 0,42 „ „
11 h 15 m	57	—	—	—	—	50 Secunden Erstickung.
11 h 25 m	—	—	—	—	—	Kaninchen losgebunden, ist sehr schwach. Schliesst die Augen.
12 h 30 m	72	240	minimal	—	—	Thier wieder aufgebunden.
12 h 33 m	84	—	—	—	—	50 Secunden Erstickung. Da der Druck längere Zeit gleich hoch bleibt, wird das Thier definitiv losgebunden, die Wunde gereinigt und genäht. Um 3 Uhr ist das Thier ziemlich munter, springt beim Anrühren davon.

Versuch 7.

Kaninchen, 2000 g schwer. Tracheotomie; die Trachealcanüle mit der Marey'schen Trommel, die Carotis sin. mit dem Manometer verbunden. 4 proc. Lösung von Na_2SO_3.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Höhe der Pulscurve in mm	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
9 h 37 m	122	210	1	51	8	
9 h 38 m	—	—	—	—	—	Einlauf beginnt.
9 h 49 m	114	198	1	51	7	5 ccm eingelaufen = 0,2 Na_2SO_3
9 h 57 m	99	198	1	54	7	8 ccm „ = 0,32 „ „
10 h 6 m	72	180	1	54	7	12,5 ccm „ = 0,5 „ „
10 h 10 m	38	84	6	42	2	13,5 ccm „ = 0,54 „ „ Erstickung ohne Erfolg.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulse in der Minute	Höhe der Pulscurve in mm	Respiration in der Minute	Höhe der Respirationscurve in mm	Bemerkungen
10 h 15 m	—	—	—	—	—	Das Thier wird losgebunden. Carotis provis. abgebunden. Grosse Schwäche, erhaltenes Bewusstsein. 11 h. Kaninchen bewegt sich selbständig.
12 h 10 m	104	216	sehr kleine Pulse	54	9	Darauf wird das Thier definitiv abgebunden, Wunde gereinigt und genäht. 4 h. Das Kaninchen frisst.

Die merkwürdig rasche Erholung aus den tiefsten Vergiftungsstadien (in 5—10 Minuten) lässt die Vermuthung aufkommen, dass das Gift rasch wieder im Körper unschädlich wird, entweder durch Ausscheidung oder durch Oxydation zu schwefelsaurem Natron. Da die Erholung auch dann noch stattfindet, wenn der Blutdruck auf ein Minimum gesunken ist, wo also von einer raschen Ausscheidung durch die Nieren und andere Drüsen wegen des zu geringen Secretionsdrucks kaum die Rede sein kann, so glaube ich mit einem gewissen Recht die Oxydation zu Sulfat als die Ursache des raschen Verschwindens der Wirkung des Giftes bezichtigen zu können. Die Annahme, dass die schwefligsauren Salze im Blut und in den Geweben rasch zu schwefelsauren Salzen oxydirt werden, ist eine ziemlich allgemeine.

Höppener (a. a. O.) hat experimentell nachgewiesen, dass die schwefligsauren Salze beim Passiren des Körpers zum weitaus grössten Theil oxydirt werden, allerdings in geringer Menge auch unverändert wieder im Harn erscheinen. Bei vielen meiner Versuche wurde im Harn qualitativ die Anwesenheit von schwefligsauren Salzen constatirt.

Bei der Katze (Versuch S. 281) wurde nach der ersten nicht tödtlichen Vergiftung der während 24 Stunden nach der Injection entleerte Harn gesammelt und mit Phosphorsäure im CO_2-Strom nach dem Verfahren von Haas die SO_2 abdestillirt. Die gesammte Harnmenge enthielt: 0,0362 g SO_2 = 0,0713 Na_2SO_3; da die injicirte Na_2SO_3-Menge 2,1 g betrug, so wurden sonach im Harn 3,4 Proc. wieder unzersetzt ausgeschieden. Bei einer 19,2 kg schweren Hündin habe ich den zeitlichen Ablauf der Ausscheidung des schwefligsauren Natrons als solches und als Sulfat näher untersucht.

Der Hund wurde zunächst nach einem Hungertag mehrere Tage gleichmässig gefüttert, um Constanz in der Schwefelsäureausscheidung im Harn zu erzielen.

Das gemischte Futter erhielt er früh 11 Uhr, die ganze Tagesration frass er auf einmal. Der Harn wurde Abends 5 Uhr desselben und Morgens 10 Uhr des nächsten Tages mit dem Katheter entnommen. Aus den 24stündigen Harnmengen entnahm ich je 2 Proben, veraschte sie mit Salpeter und Natroncarbonat und bestimmte darin das SO_3. Aus dem Mittel der 2 Proben ist die gesammte Tagesausscheidung berechnet.

Es wurden ausgeschieden Schwefelsäure (SO_3) in Grammen:

Hungertag	1. Fütterungstag	2. Fütterungstag
0,9544	1,4635	1,8005
3. Fütterungstag	4. Fütterungstag	5. Fütterungstag
1,8622	1,6116	1,9074

Am 6. Fütterungstag wurde von 12—8 Uhr Abends stündlich und dann noch am nächsten Morgen um 10 Uhr der Harn entleert und in jeder Portion einzeln das SO_3 bestimmt. Die Zahlen für die stündliche Ausscheidung finden sich auf der nachstehenden Tabelle S. 286 in der ersten Längsspalte.

Die gesammte Schwefelsäureausscheidung des 6. Fütterungstages ist = 1,7661 g SO_3, welche Zahl mit dem Mittel der 4 vorhergehenden Fütterungstage (II—V) = 1,7954 ziemlich, mit dem der beiden letzten Tage (IV u. V) = 1,7595 fast genau übereinstimmt. Ich kann deshalb die für die stündliche Ausscheidung am 6. Tag gewonnenen Werthe auch dem folgenden eigentlichen Versuchstag zu Grunde legen.

An diesem Tag wurde wie am vorhergehenden verfahren, nur sofort nach der Fütterung dem Hund eine grosse Quantität schwefligsauren Natrons subcutan injicirt. Die verabreichte Dosis mag ungefähr 7 g Na_2SO_3 betragen haben, wegen kleiner Verluste während der Injection ist sie genau nicht anzugeben.

Die von 12—8 Uhr gewonnenen Harnportionen wurden sofort halbirt und in beiden Hälften durch Destillation mit Phosphorsäure im CO_2-Strom und Auffangen des SO_2 in Jodjodkalium sofort die schweflige Säure und durch Veraschen der Rückstände im Kolben nach der Destillation die Schwefelsäure wie oben bestimmt.

Die folgende Tabelle (S. 286) zeigt das Resultat. Die Schwefelsäureausscheidung des dem Versuch folgenden Tages ist zu 1,6401 g SO_3 ermittelt worden.

Aus den Tabellen geht hervor:

1. Die in den Körper eingebrachten schwefligsauren Salze werden zum weitaus grössten Theil (96,5 Proc.) als schwefelsaure Salze im Harn ausgeschieden, nur 3,5 Proc. als unverändertes Sulfit.

Die Gesammtmenge des im Harn gefundenen Natriumsulfits betrug 6,6698 g (Spalte 7 S. 286), was der injicirten Menge nahezu entspricht.

Davon wurden als schwefelsaures Salz entleert:

6,4330 g = 96,5 Proc. (Spalte 5 S. 286) und als unverändertes Sulfit 0,2368 g = 3,5 Proc. (Spalte 6 S. 286).

Stündlicher Verlauf der Ausscheidung des schwefligsauren Natrons im Harn.

Zeit	SO_3-Ausscheidung am VI. Tag vor der Injection	SO_2-Ausscheidung am VII. Tage nach Injection von Na_2SO_3	SO_3-Ausscheidung am VII. Tage nach Injection von Na_2SO_3	Ueberschuss d. SO_3-Ausscheidung des VII. Tages gegen die des VI. Tages	Daraus berechnetes Na_2SO_3	Aus dem SO_2 berechnetes Na_2SO_3	Summe dieser zwei letzteren Spalten Gesammtes Na_2SO_3	In % der Ge sammtmenge aus d. Aus dung ber Na_2SO_3 wu ausgeschied
	1	2	3	4	5	6	7	8
	g	g	g	g	g	g	g	%
10—12 h	0,1725	0.0370	0,4414	0.2689	0,4235	0,0728	0,4963	7.44
12—1 h	0,0814	0,0542	1,0880	1,0066	1.5854	0,1067	1,6921	25,37
1—2 h	0,0934	0.0198	1,0734	0.9800	1.5435	0,0390	1,5825	23.73
2—3 h	0.1000	0,0036	0,7762	0,6762	1,0650	0.0071	1,0721	16.07
3—4 h	0,0840	0,0010	0,6426	0.5586	0,8798	0,0020	0,8818	13.22
4—5 h	0,0910	0,0014	0.2983	0.2073	0,3265	0,0027	0,3292	4.93
5—6 h	0,0970		0.2658	0,1688	0.2658		0.2680	4,02
6—7 h	0,1006	0,0033	0,2416	0,1410	0.2021	0,0065	0,2043	3.06
7—8 h	0,0968		0,1426	0,0458	0,0721		0,0742	1.11
8 h Abends bis 10 h früh des nächsten Tages	0.8494	—	0.8934	0.0440	0.0693	—	0,0693	1.04
Summa	1,7661	0,1203	5,8633	4,0972	6.4330	0,2368	6,6698	99.99

2. **Die Ausscheidung des in grösserer Menge eingeführten schwefligsauren Salzes ist nach 5 Stunden nahezu vollendet (zu 85,80 Proc.). Das Maximum der Ausscheidung fällt auf die 2. und 3. Stunde nach der Injection (25,37 und 23,73 Proc. der Gesammtmenge), und zwar sowohl das Maximum der Sulfate wie das der Sulfite. Von letzteren wird jedoch in der 2. Stunde weit mehr als in der 3. Stunde ausgeschieden, von der 4. Stunde ab ist so gut wie alles eingeführte Na_2SO_3 oxydirt und für den Körper unschädlich gemacht.**

Diese ausserordentlich rasche Oxydation des Natriumsulfits im Körper ist der zweite Grund für die so verschiedenen Angaben über die Wirkung der schwefligsauren Salze auf den Organismus in der Literatur und erklärt auch zur Genüge die bei den kymographischen Versuchen beobachtete rasche Erholung der Thiere.

Weiterhin beweist aber auch die Ausscheidung unveränderter schwefligsaurer Salze im Harn, dass schwefligsaures Salz als solches mit der Blutbahn zu allen Körperregionen gelangt und dass die specifische Giftwirkung wahrscheinlich von viel kleineren Mengen des Salzes abhängt, als aus den verschiedenen Vergiftungsversuchen hervorgeht, und dass bei recht langsamer Resorption, wie etwa bei inner-

licher Verabreichung nicht zu grosser Mengen, so gut wie kein unverändertes Salz zu den gegen das Gift empfindlichen Organen kommen kann. Damit würde auch übereinstimmen, dass, wenn der Einlauf der Lösung in das Blut sich innerhalb 10—20 Minuten (bei continuirlichem Zufluss) vollzog, durchschnittlich bereits 0,2—0,4 g Na_2SO_3 tödtlich waren, wenn die Einlaufsdauer dagegen 40—60 Minuten umfasste, wie es der Fall war bei cubikcentimeterweiser Dosirung, 0,6 bis 0,8 g erst die tödtliche Lähmung herbeiführten. Im ersteren Falle hat eben eine grössere Menge unveränderten Na_2SO_3 mit dem Blutstrom circulirt, während im letzteren durch Oxydation des Salzes die zuerst eingelaufenen Portionen schon zum Theil unschädlich geworden waren, als die späteren an Ort und Stelle kamen.

Ich beendige damit die Untersuchungen über die physiologische Wirkung des schwefligsauren Natrons und kehre zurück zu meinem Ausgangspunkt, der Wirkung der freien schwefligen Säure. Es wurde dort gesagt, dass die giftige Wirkung der gasförmigen schwefligen Säure bisher nicht genügend aufgeklärt ist, dass die localen Erscheinungen in den Athmungswegen nicht der Art sind, um für sich als Ursache des Todes zu gelten, dass vielmehr eigentlich nur zwei Möglichkeiten für die Begründung der letalen Wirkung von SO_2-Inhalationen in Betracht kommen: die Verminderung der Alkalescenz des Blutes und eine specifische Wirkung der bei Resorption der schwefligen Säure mit dem Alkali des Blutes gebildeten schwefligsauren Salze. Es ergibt sich nun aus den vorgetragenen Eigenschaften des reinen neutralen schwefligsauren Natriums, dass diesem thatsächlich eine directe giftige Wirkung auf die nervösen Centralorgane der Athmung und Circulation und auf den Herzmuskel zukommt, in Mengen, welche bei Einathmung von gasförmiger schwefliger Säure durch Resorption derselben ins Blut leicht gebildet werden können.

Bei Kaninchen erwiesen sich bei längerer Einlaufsdauer (40 bis 60 Minuten) durchschnittlich 0,6—0,8 g Na_2SO_3 als letale Dosis.

Ogata hat gefunden, dass Kaninchen bei Inhalation von Luft mit einem Gehalte von 2,5—3 pro mille SO_2 meist nach etwa 4 Stunden zu Grunde gingen.

Das Volum eines Athemzuges beim Kaninchen beträgt nach den Untersuchungen von Leichtenstern[1]) im Durchschnitt 13 ccm, die Zahl der Athemzüge in der Minute darf zu 50—60 veranschlagt werden; es nimmt somit das Kaninchen in der Minute 650—780 ccm Luft

1) Versuche über das Volumen der unter verschiedenen Umständen ausgeathmeten Luft. Zeitschr. f. Biologie. VII. Bd. S. 197. 1871.

in seine Athmungsorgane auf; bei einem Gehalt der Luft von 3 pro mille SO_2 und unter Annahme vollständiger Resorption der SO_2 ins Blut ohne irgend welche vorgängige Oxydation würde das Thier in der Minute rund 2—2,5 ccm SO_2, in der Stunde also 120—150 ccm aufnehmen, oder bei einem absoluten Gewicht von 2,8672 g für den Liter SO_2 (Barometerstand und Temperatur weiter nicht berücksichtigt) 0,35—0,45 g freie schweflige Säure. Da die schweflige Säure sich nahezu mit dem gleichen Gewicht Natriumoxyd zu neutralem schwefligsaurem Natrium verbindet, würden also bei Kaninchen in der Stunde 0,7—0,9 g im Blut gebildet, eine Menge, welche die letale Grenze bereits erreicht. Die dem schwefligsauren Natron eigenthümliche Giftwirkung würde hiernach also ausreichen, den Tod nach Inhalation von schwefliger Säure zu erklären. Es bleibt aber noch zu erörtern, in wie weit die Alkaliverminderung bei den Versuchen Ogata's für den letalen Ausgang von Bedeutung war, bezw. für den Tod durch schweflige Säureinhalationen überhaupt ist. Unter Zuhülfenahme der gleichen Berechnung findet man, dass das Kaninchen bei Einathmung einer 3 pro mille SO_2-haltigen Luft in 1 Stunde 0,35—0,45 g freie schweflige Säure resorbiren konnte. Walter[1]) hat angegeben, dass bei Kaninchen der Tod eintritt, wenn die in den Körper aufgenommene Säuremenge per Kilogramm Körpergewicht 1 g HCl beträgt. 1 g HCl ist im Stande, ebensoviel Natriumoxyd, resp. Blutalkali zu binden, wie 0,88 g SO_2. Die letale Dosis SO_2 würde daher pro Kilogramm Kaninchen 0,88 g sein. Das Kaninchen Ogata's blieb 4 Stunden lang in der SO_2-haltigen Luft, ehe es starb, konnte also während dieser Zeit im Ganzen 1,4—1,8 g SO_2 aufgenommen und damit, wenn man sein Körpergewicht, das Ogata nicht erwähnt, zu 2000 g annimmt, die letale Säuremenge von 0,88 pro Kilogramm gerade erreicht haben. Es ist zwar einzuwenden, was übrigens auch für die obige Berechnung gilt, dass sicherlich das Kaninchen nicht alle SO_2, die ein Athemzug enthielt, wirklich auch resorbirte, immerhin bleibt es aber bemerkenswerth, dass drei der Thiere in den Ogata'schen Versuchen gerade zu der Zeit zu Grunde gingen, als sie die tödtliche Säuremenge erhalten haben konnten; und da nach den Angaben Walter's die Thiere bei Säurevergiftung etwas ähnliche Erscheinungen bieten, wie sie die Vergiftung mit schwefliger Säure und schwefligsauren Salzen erzeugt, so ist die Möglichkeit einer Wirkung oder wenigstens Mitwirkung der Alkalivermin-

1) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. VII. Bd. S. 162. 1877.

derung im Blut bei der Vergiftung durch freie schweflige Säure vorerst nicht von der Hand zu weisen.

Uebrigens kommt die Wirkung der Alkaliverminderung nur für die Pflanzenfresser in Betracht, da bei Fleischfressern die im Ueberschuss vorhandene Säure durch Ammoniak neutralisirt wird und so das Blut vor tödtlicher Alkaliverminderung ziemlich geschützt bleibt.

Eine dritte, eingangs kurz berührte Möglichkeit, das Freiwerden von saurem schwefligsaurem Salz oder schwefliger Säure aus dem neutralen durch Dissociation infolge einer Massenwirkung der im Körper vorhandenen Kohlensäure und directe Wirkung jener auf den Organismus kann man, glaube ich, mit Sicherheit ausschliessen. Ausserhalb des Körpers tritt eine Abspaltung von schwefliger Säure aus dem neutralen Salz auch bei stundenlangem Durchleiten von Kohlensäure durch verdünnte Na_2SO_3-Lösungen nicht ein, und dann ist im sauren schwefligsauren Salz das ungesättigte Molekül schweflige Säure so locker gebunden, dass es wie freie schweflige Säure wirkt und beim Zusammenbringen mit Salzen schwächerer Säuren sich sofort deren Basen bemächtigt und auch aus dem sauren Natriumcarbonat die CO_2 austreibt; ferner haben sich bei der Obduction der Versuchsthiere nirgends Anhaltspunkte dafür ergeben, dass freie schweflige Säure und saure Salze in den Geweben und im Blut jemals aufgetreten sind.

Eine Wirkung der freien schwefligen Säure, in Gasform wie in wässriger Lösung, die in Anbetracht der Seltenheit grösserer Masseneinwirkung mehr in den Hintergrund tritt, in den Versuchen Ogata's bei den dort verwendeten Concentrationsverhältnissen für den Mechanismus des Todes wahrscheinlich nur eine geringe Bedeutung hat, die aber für die Frage von der Wirkung auf den Menschen sehr von Belang ist, besteht in ihrer Eigenschaft, die mit ihr in Berührung kommenden Bedeckungen äusserer und innerer Organe des Körpers durch chemische Veränderungen (Coagulation) stark zu ätzen.

Der Grad der Verätzung und der daraus erwachsenden anatomischen Veränderungen hängt in erster Linie von der Concentration, in zweiter von der Dauer der Einwirkung ab. Für die gasförmige schweflige Säure, die hauptsächlich nur mit den Athmungsorganen in Berührung kommt, sind die Art und Intensität der Aetzerscheinungen bereits ziemlich bekannt und durch die Versuche Ogata's auch die Concentrationsverhältnisse genügend klargelegt worden. Ich kann mich darauf beschränken, dieselben kurz noch einmal zusammenzufassen.

Bei einem Gehalt der Luft an Zehntel pro mille erzeugt die

schweflige Säure bei Thieren als reflectorische Vorgänge infolge der Aetzung: stärkere Absonderung der Nasenschleimhaut, wiederholtes Niesen; als directe Aetzerscheinung: leichte opalescirende Trübung der Hornhaut, Röthung und kleine Blutungen im Gewebe der Respirationsschleimhaut, dann bei längerer Einwirkung bräunliche Verfärbung der Lungen; bei stärkerem Gehalt an SO_2 (1—3 pro mille) intensive Entzündung der Mucosa der Trachea und der Bronchien mit Membranbildung und parenchymatösen Blutungen, herdförmige Entzündung des Lungengewebes und Coagulation und Schwarzfärbung des Blutes in den Capillaren.

Beim Menschen treten schon auf ziemlich geringe Quantitäten SO_2 in der Athemluft (unter 0,5 pro mille) lebhafte Reizsymptome (Niesen, Husten, Glottiskrampf) zu Tage, die sehr rasch sich zur Unerträglichkeit steigern und ihn zwingen, sich der weiteren Einwirkung des SO_2 baldigst zu entziehen.

Bei recht geringen Mengen in der Luft tritt auch beim Menschen eine allmähliche Gewöhnung ein, es bilden sich dann aber mit der Zeit chronische Katarrhe und Entzündungen der Respirationsorgane mit schwereren Folgezuständen aus, wie aus den Mittheilungen von Zeller, Greis und Langendorf ersichtlich wird.

Die Aetzwirkung auf die thierischen Gewebe kommt auch der wässrigen Lösung des Gases zu, wie man bei Versuchen an Thieren leicht beobachten kann. Jedoch ist in hohem Grade auffallend die ausserordentliche Intensität und Extensität der Verätzung, die auch verhältnissmässig schwache Concentrationsgrade der wässrigen Lösung des SO_2 hervorrufen, und welche ganz besonders hervortritt, wenn man die Wirkung der schwefligen Säure in Vergleich zieht mit der Wirkung anderer Mineralsäuren.

Während nach den Untersuchungen von Walter[1]), Miquel[2]), Leyden und Munck[3]), Falck[4]) u. A. Lösungen von 1—20 Proc. Schwefelsäure, in den Magen der Versuchsthiere injicirt, den Tod gar nicht oder erst nach Ablauf von Stunden hervorriefen, und die bei der Section beobachtete Verätzung der Magenschleimhaut nur um-

1) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Diss. Dorpat 1877.

2) Einiges über die Wirkung der Schwefelsäure auf den thierischen Organismus Arch. f. physiol. Heilkunde. Herausg. von Vierordt. X. Bd. S. 479 ff. 1851.

3) Nierenaffection bei Schwefelsäurevergiftung. Virchow's Archiv. 1861. S. 237 ff.

4) Die Ergebnisse einer Experimentaluntersuchung über die Verschiedenheit des Einflusses verschieden verdünnter Schwefelsäure auf die thierische Organisation. Deutsche Klinik, herausg. von Göschen. XVI. Bd. S. 5 ff. 1864.

schriebene Theile derselben betraf, keinesfalls aber viel weiter als in die Schleimhaut selbst sich erstreckte, beobachtete ich bei Injection von 0,5—1 proc. Lösung von schwefliger Säure in den Magen das Bild einer ausgedehnten und intensiven Gastritis toxica und bei Injection einer 5 proc. Lösung, der stärksten, welche man bei gewöhnlicher Temperatur herstellen kann, eine enorme Verätzung des Magens durch alle Schichten, und sogar noch auf die oberflächlichen Gewebstheile anliegender Organe (Zwerchfell, Leber) sich fortsetzend, die die betroffenen Theile wie gekocht erscheinen liess.

Auch trat in diesen Fällen der Tod fast momentan (3—5 Minuten nach der Verabreichung) ein.

Bei der Schnelligkeit des Verlaufs der Vergiftung kann an eine Wirkung resorptiver Art nicht gedacht werden, der Eintritt des Todes erklärt sich wohl natürlich genug durch den Grad der im Körper gesetzten Zerstörung.

Die Frage, wodurch die wässrige Lösung der schwefligen Säure so viel tiefgreifendere und ausgedehntere Verätzungen erzeugt, als andere starke Säuren, beantwortet sich am besten aus der Eigenthümlichkeit der Lösung, forwährend, namentlich aber beim Erwärmen um wenige Temperaturgrade reichlich gasförmige schweflige Säure abzugeben, die in den Geweben und Körperhöhlen viel rascher und viel mehr sich verbreiten kann, als dies eine wässrige Flüssigkeit vermag.

Beim Menschen kommen stärkere Concentrationen und grössere Mengen wässriger schwefliger Säure, welche derartige Veränderungen hervorzurufen vermöchten, wohl niemals zur Einwirkung.

Ueberhaupt unterliegt der Mensch meist nur dann der Wirkung derselben, wenn er schwefligsaure Salze in den Magen aufnimmt, wo selbst durch die freie Säure des Magens aus den Salzen schweflige Säure entwickelt wird und diese sich in dem wasserreichen Inhalt des Magens oder in den Verdauungssäften löst.

Diese geringen Mengen sind, wenn auch nicht geeignet, gröbere chemische und anatomische Veränderungen in der Magenschleimhaut zu setzen, doch im Stande, die freien Theile, besonders die nervöser Natur, zu alteriren und entweder directe Functionsstörungen der Schleimhaut (unvollkommene Absonderung, mangelhafte Resorption), bei längerer Einwirkung sogar katarrhalische Zustände herbeizuführen, als auch indirect, auf reflectorischem Wege, eine Reihe von Erscheinungen auszulösen, welche auch bei Affectionen des Magens aus anderer Quelle wahrgenommen werden, nämlich Uebelkeit, Er-

brechen, Kopfschmerz, allgemeines Unwohlsein und körperliche Abspannung u. s. w.

Dies beweisen die Mittheilungen von Bernatzik und Braun und Chandler.

Die Ersteren beobachteten an fiebernden Wöchnerinnen, denen schwefligsaure Salze und wässrige schweflige Säure als antifebriles und antiseptisches Mittel einige Tage hindurch gegeben wurden, auf Dosen von 1—4 g verschiedener schwefligsaurer Salze (mit einem Gehalt von 0,3—3,0 g freier schwefliger Säure), auch bei Vertheilung der Aufnahme der stark verdünnten Lösungen über 24 Stunden, bei der einen sofort, bei anderen nach längerem Gebrauch heftiges Erbrechen, Uebelkeiten und anhaltende profuse Durchfälle, und bei Ordination wässriger schwefliger Säure dieselben Erscheinungen sogar schon auf Gaben von 0,08 g, obwohl auch in diesem Fall der Verbrauch der Lösung (die nur 0,02 procentig war) den ganzen Tag in Anspruch nahm.

Zu denselben Ergebnissen kam Chandler bei Verordnung schwefligsaurer Salze gegen die Fieberanfälle Malariakranker.

Man wird zwar einwenden, dass diese Erfahrungen bei Kranken, bei denen durch das Fieber an sich schon die Functionen der Verdauungsorgane gestört werden, nicht ohne Weiteres auf Gesunde zu übertragen sind; darauf ist jedoch zu erwidern, dass in Weingegenden schon lange, vorzüglich aber in jüngster Zeit sehr häufig Klagen laut wurden, dass ganz gesunde Leute auf Genuss stark geschwefelter Weine an denselben Zufällen erkrankten unter Umständen, wo andere Ursachen sicher ausgeschlossen werden können.

Ich selbst und einige befreundete Herren haben auf Genuss von 0,5 g schwefligsauren Natriums in starker Verdünnung Druck- und Schmerzgefühl im Magen mit allgemeinem Unbehagen und wiederholtem Aufstossen empfunden.

Die Wirkung der freien schwefligen Säure und schwefligsauren Salze auf die Verdauungsfermente habe ich zur Vervollständigung gleichfalls untersucht. Die freie Säure in Mischungsverhältnissen von 0,2—1 Proc. den künstlichen Verdauungsflüssigkeiten zugesetzt, beeinträchtigte die Wirkung des Ptyalins und Trypsins, nicht aber die des Pepsins. Diese Störung der Ptyalin- und Trypsinwirkung ist eine Folge der sauren Eigenschaften der schwefligen Säure in wässriger Lösung und unterscheidet sich nicht von der Wirkung anderer Säuren, in deren Gegenwart Ptyalin und Trypsin überhaupt unwirksam sind.

Das neutrale schwefligsaure Natrium in gleicher Menge (0,2—1 Proc.) zugesetzt, beeinträchtigt die Wirkung des Ptyalins und Trypsins gar nicht, die des Pepsins nur in so weit, als durch das Natriumsulfit die zur Pepsinwirkung nöthige Säure gebunden wird. So lange noch freie Salzsäure und

schweflige Säure in der Verdauungsflüssigkeit vorhanden sind, wird Fibrin gelöst. Ist aber die zugesetzte Na_2SO_3-Menge in solchem Ueberschuss da, dass die freie schweflige Säure zur Bildung sauren Salzes völlig aufgebraucht wird (bei etwa 1 Proc.), so bleibt das Fibrin unverändert. Von grösserer Bedeutung ist übrigens diese Wirkung auf die Fermente nicht, da ja die SO_2 und ihre Salze schliesslich resorbirt werden und die Verdauung ihren Fortgang nimmt. Höchstens bedingt sie eine geringe Verzögerung derselben.

Es sei mir gestattet, aus den Ergebnissen der vorstehend mitgetheilten Untersuchungen und Betrachtungen das Wichtigste in gedrängter Uebersicht noch einmal hervorzuheben.

Die schweflige Säure ist für den thierischen Organismus ein heftiges Gift; die Ursache ihrer Wirkung beruht darin, dass sie

1. bei der Resorption ins Blut mit dem Alkali desselben schwefligsaure Salze bildet, denen eine specifische lähmende Wirkung auf die nervösen Centren der Athmung und Circulation und auf den Herzmuskel zukommt; sie wirkt

2. möglicherweise auch dadurch, dass sie — wenigstens beim Pflanzenfresser — durch die Resorption ins Blut und die Verbindung mit dem Alkali desselben dem Körper die zum Leben nöthige Alkalimenge entzieht.

3. Ausserdem hat die schweflige Säure noch die weitere Wirkung, in concentrirteren Mischungen die Gewebe des Körpers augenblicklich zu zerstören, in schwächeren Mischungen und bei längerer Einwirkung die mit ihr in Berührung kommenden Oberflächen der Respirations- und Verdauungsorgane stark zu reizen und in chronische Entzündungszustände mit allen Folgen derselben für das Allgemeinbefinden zu versetzen.

Die beiden ersten Wirkungsarten sind, da zu ihrer Erzielung viel grössere Mengen schwefliger Säure nöthig sind, als jemals wohl an den Menschen herantreten, für diesen völlig belanglos.

Dagegen ist die dritte Wirkungsart, die auf der ätzenden Eigenschaft der freien schwefligen Säure beruht, für den Menschen von allerhöchster Bedeutung; denn sie haftet selbst den kleinsten Mengen schwefliger Säure noch an und wird stets dann in Betracht gezogen werden müssen, wenn dem Menschen in der Athmungsluft gasförmige schweflige Säure und mit der Nahrung, wie es leicht möglich ist, schwefligsaure Salze zugeführt werden.

An diesen letzten Punkt, die Möglichkeit einer Schädigung der menschlichen Gesundheit durch die Aufnahme schwefligsaurer Salze mit der Nahrung, möchte ich noch einige Betrachtungen anknüpfen, die ohnehin im Interesse der öffentlichen Gesundheitspflege von der Hygiene bereits gefordert worden sind.

Die in jüngster Zeit immer häufiger lautwerdenden Klagen über üble Folgen nach Genuss stark geschwefelter Weine veranlassten die freie Vereinigung bayerischer Vertreter der angewandten Chemie, die Frage, ob es berechtigt sei, die beobachteten üblen Erscheinungen der mit dem Wein genossenen schwefligen Säure zuzuschreiben, und ob es, im Falle positiver Beantwortung dieser ersteren Fage, möglich sei, gegen die Ursachen des Auftretens grösserer Mengen schwefliger Säure im Wein anzukämpfen, zum Gegenstand der Berathung bei der 7. Versammlung der Vereinigung (10.—12. September 1888 in Speier) zu machen.

Die Versammlung kam damals infolge unzureichenden Beweismaterials, namentlich für die im Wein thatsächlich vorkommenden Mengen schwefliger Säure, nicht zu einem definitiven Resultat, sondern beschloss nur einstweilen noch mehr Material für späteres Vorgehen zu erwerben.

Inzwischen haben Kämmerer und List durch zahlreiche Analysen verschiedenster Weinsorten die Mengen schwefliger Säure, die im Wein vorkommen, festgestellt.

Kämmerer[1]) fand bei der Analyse von 80 Weinproben keine schweflige Säure in 16 Proben, schweflige Säure in 64 Proben.

	höchsten	niedrigsten	mittleren SO_2-Gehalt
Weissweine zeigten als	0,0210 Proc.	0,0032 Proc.	0,0093 Proc.
Rothweine „ „	0,0083 „	0,0012 „	0,0036 „
Süssweine „ „	0,0046 „	0,0004 „	0,0017 „

als Mittel von allen Proben ergab sich ein Gehalt von 0,0093 Proc.

List[2]) hat bei der Analyse einer grossen Zahl von Franken-Weinen schweflige Säure in Mengen von 0,0009—0,0135 Proc. nachgewiesen.

In den Weinen ist die schweflige Säure zumeist in der Form schwefligsaurer Salze enthalten, aus denen beim Genuss durch die Säure des Magensaftes schweflige Säure frei wird.

Da die freie schweflige Säure nach den vorigen Untersuchungen in Mengen von 0,08 g (absolutes Gewicht) in beträchtlicher Ver-

1) Bericht über die VII. Versammlung dieser Vereinigung 1889. S. 15.
2) Bericht über die VIII. Versammlung dieser Vereinigung 1890. S. 66.

dünnung in den Magen aufgenommen, unzweifelhaft Reizerscheinungen in den Verdauungsorganen mit secundärer Störung des Allgemeinbefindens hervorrufen kann, so ist es nicht zu verwundern, wenn auf Genuss von einer halben oder einer ganzen Flasche stark geschwefelten Weins Symptome von Erkrankung beobachtet wurden, da die Menge von 0,08 dann leicht überschritten wird.

Eine einmalige Einwirkung der schwefligen Säure in dieser Weise gereicht natürlich der menschlichen Gesundheit noch nicht zum Nachtheil, wenn es auch auf jeden Fall wünschenswerth ist, diese vorübergehende Störung vermieden zu sehen; sehr beachtenswerth aber gestaltet sich die Sache, wenn der Mensch bei fortgesetztem Genuss dieser stark geschwefelten Weine — wie in Ländern, wo der Wein ein tägliches Getränk darstellt — immer wieder von Neuem der Schädigung ausgesetzt ist.

Gegen diese fortgesetzte Schädigung der Gesundheit, deren Folgen vorerst nicht abzusehen sind und deren Ermittlung der statistischen Beobachtung zufällt, glaube ich, hat man das Recht und die Pflicht, im Interesse der allgemeinen Volksgesundheitspflege Einspruch zu erheben, namentlich wenn erwiesen werden kann, dass diese Schädigung vermeidlich ist, dass es nicht nothwendig ist, bei Herstellung des Weines so grosse Mengen schwefliger Säure zu verwenden.

Es ist bis jetzt leider noch nicht bekannt, wie viel schweflige Säure erforderlich ist, um den Wein zu conserviren; entbehrt kann sie bei der Weinfabrication nicht werden, wenigstens haben alle Versuche, unschädliche Ersatzmittel für die schweflige Säure in die Weinkellerei einzuführen, negatives Resultat erzielt.

Aber die vermehrten Klagen über zu starkes Schwefeln der Weine scheinen zu beweisen, dass früher solche Mengen schwefliger Säure nicht zur Verwendung kamen, dass also gegenwärtig Missbrauch damit getrieben wird, und da liegt der Verdacht nahe, dass besonders die Weinfälschung, die unter dem Einfluss der grossen Nachfrage nach Wein auf der ganzen Welt ausserordentlich emporgeblüht ist, sich der schwefligen Säure bedient, um weniger sorgfältig oder künstlich bereitete Weine in Güte und Haltbarkeit zu verbessern.

Diesem Missbrauch kann jedoch erst entschieden entgegengetreten werden, wenn Untersuchungen über die Wirkung der schwefligen Säure auf die Keime, welche als die Ursache der Krankheiten des Weins betrachtet werden, vorliegen, und wenn die Mengen SO_2, welche nöthig sind, um die Entwicklung dieser Keime zu verhindern, genau fixirt sind.

Vor der Hand kann man nur das Eine mit Bestimmtheit behaupten, dass Weine, welche grössere Mengen schwefliger Säure (über 0,08 g

im Liter) enthalten, bei fortwährendem Genuss geeignet sind, die menschliche Gesundheit zu benachtheiligen.

Vor Kurzem hat man entdeckt, dass Conserven, besonders von Gemüsen, nicht unbeträchtliche Mengen schwefliger Säure enthalten, sowohl freie wie an Alkalien gebundene.

So hat Brand[1]) mitgetheilt, dass er in einer Conserve (Spargel), deren Geruch und Geschmack bereits auf die Anwesenheit von schwefliger Säure hinwies, in der Brühe 0,157 Proc. SO_2 fand, in einem Stück Spargel mittlerer Grösse 0,03 g SO_2, so dass also beim Verzehren des Inhalts der Büchse mit 12 Stück 0,36 SO_2 aufgenommen worden wären.

Gegen diese Verwendung der schwefligen Säure zur Conservirung von Nahrungsmitteln, die bei der Existenz vollkommen genügender und unschädlicher Conservirungsmethoden durchaus überflüssig ist, muss man mit Rücksicht auf die zeitweilige Massenernährung mit Conserven (z. B. bei der Armee und beim transatlantischen Verkehr) energische Verwahrung einlegen.

1) Schweflige Säure in Conserven. Bayer. Industrie- u. Gewerbebl. 1889. Nr. 47.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Tokio.

Ueber die Giftwirkung des japanischen Pantherschwammes.

Von

Dr. Y. Inoko.

Der Pantherschwamm, Amanita pantherina D. C., hat in Japan eine grosse toxikologische Bedeutung. Er zeichnet sich dadurch aus, dass ihm die Eigenschaft, Fliegen zu tödten, in hohem Grade zukommt. Gerade deshalb wird er vom Landmann zur Vergiftung der Fliegen benutzt, daher auch der japanische Name: Hayetoritake, d. h. Fliegenschwamm. Der eigentliche Fliegenschwamm, Amanita muscaria L., kommt ebenfalls in Japan vor, jedoch nicht so verbreitet, wie der Pantherschwamm. Man nennt ihn auf Japanisch Benitake, d. h. Rothpilz. Merkwürdigerweise scheint ihm die fliegentödtende Eigenschaft gänzlich zu fehlen. So kommt es, dass der Pantherschwamm Japans die fliegentödtende Rolle des Fliegenschwammes übernimmt. Auch die toxikologische Bedeutung des letzteren tritt bei uns gegen die des ersteren weit in den Hintergrund.

Dieser Umstand hat mich zur Untersuchung unseres Pantherschwammes veranlasst, obwohl über den europäischen genaue Daten[1]) vorliegen.

Was zunächst den fliegentödtenden Bestandtheil anbetrifft, so konnte ich bis jetzt nur eine Thatsache feststellen, nämlich dass er im getrockneten Exemplar vermisst wird und daher eine flüchtige oder leicht zersetzbare Substanz sein muss. Diese Thatsache ist übrigens beim Fliegenschwamm längst bekannt.

---

1) Canstatt's Jahresberichte 1844. V. Bd. S. 243. — Boehm, Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 78. 1885.

Um den für Menschen und Thiere giftigen Bestandtheil zu isoliren, verarbeitete ich trockene Pilze nach der ursprünglich von Schmiedeberg angegeben, neuerdings von Boehm modificirten Methode, die bekanntlich darin besteht, dass man die wässrige Lösung des mit Bleiessig gereinigten alkoholischen Extractes durch eine lege artis bereitete Jodquecksilberjodkaliumlösung niederschlägt, das Präcipitat mit frisch gefälltem, feuchtem Silberoxyd zerlegt, sodann das Filtrat mit Salzsäure neutralisirt, von Metallbeimischungen durch Schwefelwasserstoff befreit, bei gelinder Wärme eindampft, schliesslich im Vacuum trocknen lässt und den Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. Auf diese Weise erhielt ich eine farblose, äusserst zerfliessliche, beim Verbrennen nach Trimethylamin riechende Krystallmasse. Die Ausbeute derselben betrug ca. 0,1 Proc. des trockenen Pilzes. Thierversuche ergaben unzweifelhaft muscarinartige Wirkungen, wie aus dem folgenden Protokoll leicht ersichtlich ist.

Katze, 1700 g schwer, erhält

12 h. 56 m. 0,14 g der Substanz subcutan.

1 h. — m. Speichelfluss, wiederholtes Erbrechen.

1 h. 5 m. Hochgradige Myosis, Dyspnoe, Pulsverlangsamung. Die Katze fällt auf die Seite.

1 h. 13 m. Kollern, Diarrhoe.

1 h. 16 m. Erbrechen schleimiger Masse. Dyspnoe nimmt zu. Grosse Beklemmung. Speichelfluss dauert fort. Die Pupille erscheint wie eine feine Spalte. Auffallende Pulsverlangsamung.

1 h. 30 m. Brechbewegungen. Etwas Durchfall.

1 h. 42 m. Zittern, Schreien, oft Kollern im Leibe, Diarrhoe.

1 h. 51 m. Grosse Schwäche.

2 h. — m. Athmung flacher. Erbrechen und Diarrhoe aufgehört, Myosis und Herzverlangsamung aber noch hochgradig.

2 h. 20 m. Zittern am ganzen Körper, zuckende Athmung, schwache Herztöne.

2 h. 28 m. Tod unter Herz- und Athemstillstand und Mydriasis. Postmortale Zuckungen.

Zur näheren Untersuchung der Krystallmasse wurde die weingeistige Lösung derselben nach dem Vorgange Boehm's mit alkoholischem Platinchlorid gefällt, der Niederschlag mit absolutem Alkohol gewaschen, in Wasser gelöst und daraus zum Krystallisiren gebracht. Das in orangerothen, über einander geschobenen Tafeln anschiessende Platindoppelsalz stimmte in seinen Eigenschaften mit dem Cholinplatinchlorid vollkommen überein, auch die Platinbestimmung sprach dafür (gefunden Pt 32,05 Proc., die Theorie verlangt

31,87 Proc.). Das Filtrat der Platinfällung wurde auf dem Wasserbade durch Schwefelwasserstoff zerlegt, die von Schwefelplatin abfiltrirte Flüssigkeit neutralisirt, eingedampft und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. Es resultirte nun eine zweite Base, welche übrigens ihrer geringen Ausbeute wegen chemisch nicht näher untersucht werden konnte. Dieselbe brachte bei Fröschen in einer Dose von ca. 2 mg binnen einiger Minuten diastolischen Stillstand des Herzens hervor, der sich durch Atropin sofort aufheben liess. Wiewohl sie offenbar chemisch nicht genügend rein dargestellt und möglicherweise mit mehr oder weniger Cholin vermischt war, so halte ich doch dafür, dass sie höchstwahrscheinlich mit dem natürlichen Muscarin identisch ist.

Das Vorkommen dieser giftigen Base erklärt wohl zur Genüge die Vergiftungssymptome beim Menschen und Thiere (besonders Katze), welche sowohl durch den Pilz selbst, als auch durch dessen Extract hervorgerufen werden. Dieselben sind im Allgemeinen folgende: Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Kollern, Durchfall, Speichelfluss, Schweissausbruch, Dyspnoe, Pulsverlangsamung, Myosis, in einzelnen Fällen maniakalische Aufregung, Narkose. Als Beleg sei folgender Versuch mitgetheilt.

Katze, 3000 g schwer, erhält

12 h. 43 m. 1 ccm. Extractlösung, entsprechend 7 g trockener Pilze, subcutan. Kurz nach der Injection Speichelfluss.

12 h. 52 m. Deutlicher Speichelfluss.

1 h. 13 m. Sehr starke Salivation. Pupillen nicht verengt. Respiration auch nicht dyspnoisch. Kollern, aber kein Durchfall. Thränen- und Nasenschleimsecretion bereits gesteigert.

1 h. 55 m. Stat. idem.

2 h. 13 m. Noch 1 ccm derselben Lösung subcutan injicirt.

2 h. 18 m. Kollern im Leibe, Defäcation.

2 h. 24 m. Erbrechen.

2 h. 32 m. Tenesmus, Diarrhoe. Pupille etwas eng.

2 h. 35 m. Einige Male Erbrechen.

2 h. 49 m. Oefters Brechbewegungen. Puls verlangsamt. Pupille verengt. Respiration mehr oder weniger beschleunigt. Die Katze fällt auf die Seite.

3 h. 10 m. Schwäche, Zittern. Speichelfluss dauert fort.

3 h. 17 m. Noch immer Brechbewegungen. Auffallende Myosis.

3 h. 35 m. Deutliche Dyspnoe.

4 h. — m. Stat. idem.

4 h. 30 m. Da die Lebensgefahr droht, wird 1 mg Atropin. sulfur. subcutan eingespritzt. Sehr bald hört der Speichelfluss auf, ebenso das Erbrechen, die Pupille wird erweitert und der Puls frequenter. Die Katze erholt sich.

Aus allen diesen Thatsachen dürfte der Schluss gestattet sein, dass die japanische Amanita pantherina, genau wie die europäische Amanita muscaria, sowohl den fliegentödtenden Bestandtheil, als auch Cholin und Muscarin enthält.

Tokio, im Februar 1890.

XVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

83. Beiträge zur Kenntniss der pharmakologischen Gruppe des Cocains.

Von

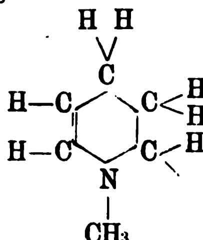
E. Poulsson,

Assistent des pharmakologischen Instituts zu Strassburg.

A. Ueber die Wirkungen einiger neuen Cocainderivate.

In letzter Zeit hat Einhorn[1]) zahlreiche Abbauproducte des Cocains dargestellt, die von ihm „Cocayl"-Verbindungen genannt werden, weil er in denselben immer eine Gruppe $(CH_3)NC_5H_7$, Cocayl, intact findet.

Dieses Cocayl ist als ein hydrirtes und methylirtes Pyridin aufzufassen.[2]) Von Einhorn wird als wahrscheinliche Constitutionsformel die folgende aufgestellt:



Das Ekgonin, welches durch Spaltung aus dem Cocain direct entsteht, ist ein Cocayl, das als Seitenkette eine Oxypropionsäure hat: $(CH_3)NC_5H_7-CH(OH)CH_2COOH$. Aus dem basischen Ekgonin entsteht das Cocain, indem das Hydroxyl der Oxypropionsäuregruppe durch Benzoyl und das Carboxyl durch Methyl ätherificirt wird: $(CH_3)NC_5H_7-CHO(COC_6H_5)CH_2COO-CH_3$.

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXI. 1888. S. 3029 u. 3441.

2) Ueber die Ueberführung des Ekgonins und Anhydroekgonins in Pyridin vgl. Stöhr, Ber. XXII. 1889. S. 1126 und Einhorn, Ber. XXII. S. 1362.

Durch Oxydation des Ekgonins mit Kaliumpermanganat erhielt Einhorn das Oxyessigsäurecocayl, welches das nächst niedere Homologe des Ekgonins ist.

In derselben Weise erhielt er aus dem Benzoylekgonin das Benzoyloxyessigsäurecocayl oder Benzoylhomoekgonin:



$$(CH_3)NC_5H_7-CHO(COC_6H_5)COOH.$$

Von dieser Verbindung hat er den Methyl-, Aethyl- und Propylester dargestellt; es entsteht so eine Reihe von Homologen des Cocains (Homococaine), von denen der mit dem Cocain metamere Aethylester von Einhorn Isococain genannt wird. Ich will im Folgenden den Methylester Homomethincocain, den Aethylester Homoäthincocain und den Propylester Homopropincocain nennen. Weitere Homologien können durch Umtausch der Benzoesäure mit anderen aromatischen Säuren entstehen.

Es handelt sich beim Cocain, ähnlich wie bei den Stoffen der Atropin-, der Veratrin-, der Aconitin- und der Piperingruppe, um ein Alkaloid, welches aus einer ätherartigen Verbindung einer Base mit einer aromatischen Säure hervorgegangen ist und hierdurch eine eigenartige Wirksamkeit erlangt hat. Daher war es von besonderem Interesse zu untersuchen, ob auch den ätherificirten und nicht ätherificirten homologen Derivaten die gleichen oder ähnliche Wirkungen zukommen, wie dem Cocain.

Ich verwendete für diese Untersuchungen Präparate, die Herr Prof. Schmiedeberg von Herrn Dr. Engelhorn in Waldhof-Mannheim erhalten hatte.

I. Homococaine.

Von den Estern des Benzoyloxyessigsäurecocayls dürfte der Aethylester, das Homoäthincocain, als eine mit dem Cocain metamere Verbindung ein besonderes Interesse beanspruchen.

Die chlor- und bromwasserstoffsauren Salze dieses Alkaloids sind in Wasser sehr leicht löslich. Ich stellte mir von denselben Lösungen von 5 Proc. dar; da dieselben stark sauer reagirten, so wurden sie vor der Anwendung mit ein wenig Natriumcarbonat möglichst neutralisirt.

Die locale Wirkung zeigte am Auge bei Kaninchen, Katzen und Hunden vollkommene Aehnlichkeit mit den Wirkungen des salzsauren Cocains, sowohl was die Anästhesie als auch was die Pupillenwirkung betrifft, nur mit dem Unterschied, dass die Abstumpfung der Sensibilität nach Application einer 5proc. Lösung des Homoäthincocains eher intensiver und anhaltender war, als nach Anwendung einer Cocainlösung von gleicher Concentration.

Prüfungen an der eigenen Zunge gaben dasselbe Resultat.

Praktisch verwerthbar als local-anästhesirendes Mittel in der Augenheilkunde dürfte diese Verbindung kaum werden, weil sie in viel höherem Grade als das salzsaure Cocain Reizung an den Applicationsstellen hervorruft. Am Hundeauge war regelmässig wenige Minuten nach dem Einträufeln einer 5 proc. Lösung Thränenfluss, Röthung und starke chemotische Schwellung der Conjunctiva vorhanden. Diese Irritationssymptome waren in der Regel schon nach einer 1/2 Stunde wieder verschwunden, schienen aber von nicht unerheblichen Schmerzen begleitet zu sein.

Die allgemeinen Wirkungen, die nur am Frosch (R. temporaria und R. esculenta) untersucht wurden, schliessen sich ebenfalls den Cocainwirkungen genau an. Doch wirkt das Homoäthincocain entschieden stärker als das Cocain.

Die Angaben der verschiedenen Autoren über die Grösse der am Frosch wirksamen und tödtlichen Cocaingaben differiren aber ganz auffallend, indem z. B. Nikolsky[1]) schon nach 1/10 mg Wirkungen eintreten sah, während nach v. Anrep[2]) nur Gaben von 2 mg an wirksam sind, welche von Nikolsky als tödtlich bezeichnet werden. Deshalb musste ich, um gleichsam einen Maassstab für die Stärke der Wirkung der Homococaine zu gewinnen, selbst Versuche über die Dosirung des Cocains ausführen. Es wurde dazu ein vollkommen reines, schöne, grosse Krystalle bildendes salzsaures Cocain von Boehringer & Söhne angewendet. In Bezug auf nachstehende Versuche sei im Allgemeinen bemerkt, dass beide Froscharten sich gegen das Cocain im Wesentlichen gleich verhalten.

Kleine Gaben.

1 mg. Wenige Minuten nach der Injection leichte Unruhe.

Nach 15 Minuten motorische Schwäche und leichte Erhöhung der Reflexerregbarkeit, welche letztere sich schnell steigert, bis

nach 30 Minuten spontane Zuckungen vorhanden sind. Gleichzeitig zunehmende Lähmung, so dass das Thier sich aus der Rückenlage nur mit Schwierigkeit umdreht.

Nach 45 Minuten keine Krämpfe mehr; das Thier springt wieder; eine geringe Erhöhung der Reflexerregbarkeit hält sich, bis

nach 3—4—5 Stunden vollständige Erholung stattgefunden hat.

2 mg. 2—3 Minuten nach der Injection starke Erregung. Umherspringen in der Glocke.

1) Beiträge zur Cocainwirkung auf den thierischen Organismus. (Russisch.) Nach v. Anrep citirt.

2) Pflüger's Archiv. XXI. Bd. S. 47—49.

Nach 15 Minuten. Ausgesprochene Lähmung. Sprünge nicht mehr ausführbar.

Nach 30 Minuten. Neben der Lähmung häufige Krampfanfälle, die nach 1—$1^1/_2$ Stunden nachlassen. — Nach 6—8 Stunden keine Vergiftungserscheinungen mehr vorhanden.

Mittlere Gaben.

4 mg. Fast ohne Erregungssymptome entwickelt sich in wenigen Minuten eine hochgradige Lähmung. Athmung selten und oberflächlich; spontan und bei tactilen Reizen kraftlose Bewegungen. Herzschläge die ganze Zeit deutlich. Erst nach 6—8 Stunden nimmt die Lähmung allmählich ab, um motorischen Erregungszuständen Platz zu machen.

In 24—30 Stunden Zurückkehren zur Norm.

7 mg. Fast sogleich vollständige allgemeine Lähmung mit Athmungsstillstand und Verlangsamung der Circulation. Nach 6—8 Stunden zeigen sich die ersten, fast unmerkbaren Reflexzuckungen, nach 24 Stunden ist die Athmung wieder regelmässig und am 2. Tage sind die charakteristischen Cocainkrämpfe vorhanden.

Erholung in 3—4 Tagen.

10 mg. Sehr schnell vollständige Lähmung. Nach etwa 1 Stunde sind die Herzschläge am unversehrten Thier nicht mehr sichtbar; Schwimmhautcirculation, obgleich schwach, doch die ganze Zeit vorhanden. Nach 24 Stunden stellen sich leichte Reflexbewegungen ein, die bald von spontanen Zuckungen gefolgt werden, die Athmung beginnt wieder und im Laufe des 2. oder 3. Tages bilden sich die Krämpfe aus.

Nach 4—5 Tagen Erholung.

Nach grossen Gaben (20 mg) tritt sogleich complete Lähmung ein. Während längerer Zeit ist eine langsame Schwimmhautcirculation das einzige Lebenszeichen. In der Regel folgt der Tod, selten unter Krämpfen eine sehr langsame Erholung.

Bei kleinen und mittleren Gaben des Homoäthincocains waren sowohl die Unruhe und die krampfhaften Erscheinungen, als auch die nachfolgende Lähmung in der Regel intensiver und anhaltender, als bei gleicher Gabe des salzsauren Cocains. Nach grösseren Gaben tritt ohne vorhergehende Erregung und ohne Krampferscheinungen fast sogleich vollständige Lähmung mit Athmungs- und zuletzt auch Herzstillstand ein.

Von den anderen Homococainen standen mir nur geringe Mengen des jodwasserstoffsauren Homomethincocains und der chlor- und bromwasserstoffsauren Salze des Homopropincocains zur Verfügung; deshalb sind die mit diesen Substanzen angestellten Versuche nicht sehr zahlreich, dürften aber doch genügen, um zu zeigen, dass auch diese neuen Verbindungen, mit nur geringen quantitativen Abweichungen, in allen Hauptpunkten die typische Cocainwirkung hervorbringen.

Auch untereinander zeigen dieselben in dieser Beziehung nur

geringe Unterschiede; das Homomethincocain scheint dem Cocain am nächsten zu stehen, indem die allgemeinen Wirkungen am schwächsten sind.[1])

Resultat: Die locale Anästhesie und die allgemeinen Wirkungen, die das gewöhnliche Cocain hervorbringt, bleiben im Wesentlichen unverändert, wenn man in das Molekül des letzteren statt der Oxypropionsäure die Oxyessigsäuregruppe einführt, und wenn diese Säuregruppe statt durch Methyl durch Aethyl oder Propyl ätherificirt ist.

II. Benzoylhomoekgonin.

Es fragt sich weiter, ob auch das von Einhorn dargestellte, nicht ätherificirte Benzoylhomoekgonin oder Benzoyloxyessigsäurecocayl die charakteristischen Cocainwirkungen zeigt.

Was die locale Wirkung betrifft, so konnte an der Zunge weder nach der Application einer 5proc. Lösung des salzsauren Salzes, noch auch der leicht löslichen Substanz selbst eine Abstumpfung der Empfindlichkeit wahrgenommen werden. Wiederholtes Einträufeln der 5proc. Lösung in das Auge von Katzen und Kaninchen hatte keine Erweiterung der Pupille zur Folge.

Die Frage, „welchem chemischen, im Cocainmolekül vertretenen constitutiven Princip die locale Wirkung zuzuschreiben“ sei, ist von Filehne[2]) behandelt.

Auf die Thatsache gestützt, dass dem Atropin eine schwache local-anästhesirende Wirkung zukommt, während das Homatropin, welches die in der Mitte zwischen Tropasäure und Benzoësäure stehende Mandelsäure enthält, schon einen stärkeren derartigen Einfluss besitzt, untersuchte Filehne die Wirkung des Benzoyltropins und fand, wie er erwartete, exquisit local-anästhesirende Wirkung. In weiteren Versuchen mit Benzoylderivaten verschiedener anderer Basen (Morphin, Hydrocotarnin, Chinin, Cinchonin u. s. w.) zeigten fast alle diese Derivate mehr oder weniger starke local-anästhesirende Wirkung. Aus diesem Grunde und weil das Ekgonin nicht cocainartig wirkt, will Filehne „mit allem Vorbehalte vorläufig diese Verkuppelung mit der Benzoësäure“ auch beim Cocain „als das Wesentliche und Wirksame gelten lassen“.

Nun wirkt aber, wie eben erwähnt, das Benzoylhomoekgonin

---

1) Das bromwasserstoffsaure Homopropincocain wurde in Bezug auf die locale Wirkung nicht geprüft.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1887. S. 107.

nicht local-anästhesirend, ebensowenig wie nach den Untersuchungen von Stockmann[1]) dem Benzoylekgonin diese Wirkung zukommt: „the chief action of the cocaine, namely paralysis of sensory nerves, is quite absent“, während die Alkylester sowohl des Benzoyloxyessigsäurecocayls oder Benzoylhomoekgonins (die im ersten Abschnitt besprochenen Homococaine), als auch des Benzoyloxypropionsäurecocayls oder Benzoylekgonins (Cocain, Cocäthylin) die Endigungen der sensitiven Nerven lähmen. Folglich spielt die Aetherificirung eine grosse Rolle bei dem Zustandekommen der local-anästhesirenden Wirkung.

Dass die Benzoylgruppe kaum der Hauptträger der eigenthümlichen Cocainwirkung ist, geht auch daraus hervor, dass andere Cocaine, in denen Benzoësäure durch andere organische Säuren ersetzt ist, ebenfalls die locale Wirkung besitzen (vgl. die Uebersicht weiter unten).

Auch die nach subcutaner Injection des salzsauren Benzoylhomoekgonins (Benzoyloxyessigsäurecocayls) bei Fröschen auftretenden Allgemeinerscheinungen zeigten einen von dem Vergiftungsbilde des Cocains abweichenden Charakter.

Gaben bis 5 mg brachten mit Ausnahme einer mässigen Vermehrung der Hautsecretion keine Vergiftungssymptome hervor.

Etwas grössere Gaben (8 mg) bewirkten sogleich starkes Schäumen und wenige Minuten nach der Injection einen über sämmtliche Muskeln verbreiteten Zustand tonischer Spannung — die Muskeln schienen, auch wenn das Thier ganz ruhig sass (keine Bewegungen machte) im halb contrahirten Zustande zu verharren. Nach 1—2—3 Stunden trat Erhöhung der Reflexerregbarkeit ein, wobei jedoch die Springversuche wegen der Muskelsteifigkeit das Thier nur schwer vom Platze brachten. Nach etwa 30 Stunden waren alle Vergiftungserscheinungen verschwunden.

Bei grösseren und sehr grossen Gaben (16—20 mg und mehr) zeigte sich die erhöhte Reflexerregbarkeit schon kurze Zeit nach der Vergiftung. Zu gleicher Zeit machte sich eine deutliche Schwäche bemerkbar. Die Erhöhung der Reflexe steigerte sich nach und nach zu einem heftigen, dem Strychnintetanus vollkommen ähnlichen Starrkrampf. Dieser Tetanus war indessen nur von kurzer Dauer, weil die motorische Schwäche sich gleichzeitig weiter zu einer vollständigen Lähmung entwickelte, die den Krämpfen allmählich ein Ende machte. Die Lähmung ging nach längerer Zeit, während welcher

1) The Pharmaceut. Journ. and Transact. Vol. (III.) XVI. 1886. p. 897.

nur eine schwache Schwimmhautcirculation erhalten blieb, in den Tod über, oder es trat während der Elimination des Giftes wieder Tetanus (jetzt ganz schwach) mit nachfolgender Erholung ein.

Als Beispiel der Wirkung einer grösseren Gabe möge folgender Versuch dienen.

Rana temporaria. Januar.

10 h. 50 m. In den Rückenlymphsack 40 mg Homobenzoylekgonin injicirt. Fast gleich nach der Injection fängt starkes Schäumen an.

11 h. 15 m. Sitzt ruhig in der gewöhnlichen hockenden Stellung. Das Thier hat eine auffallende Aehnlichkeit mit einem „Coffeinfrosch", indem die Contouren der hart anzufühlenden Muskeln durch die Haut ungemein deutlich hervortreten. Bei Berührung kurze, steife Sprünge oder „krötenartig" kriechende Bewegungen.

11 h. 25 m. Motorische Schwäche und beginnende Erhöhung der Reflexerregbarkeit; letztere giebt sich an dem schlaff daliegenden Thiere in prompten, durch die leiseste Berührung auszulösenden Zuckungen kund. Sprünge nicht mehr ausführbar. In Rückenlage gebracht dreht sich das Thier wieder um.

11 h. 35 m. Ab und zu spontane Zuckungen. Bei Reizung schnelles Ausstrecken der hinteren Extremitäten. Die Reflexerregbarkeit wird immer weiter gesteigert und um

12 h. 30 m. ist ein typischer Tetanus ausgebildet.

12 h. 55 m. Die Lähmung tritt mehr in den Vordergrund; die Tetanusanfälle sind kurz und kraftlos.

3 h. 15 m. Schwache spontane und Reflexzuckungen.

6 h. 30 m. Fast vollständige Lähmung. Bei Reizung minimale Bewegungen.

Tod am 3. Tage der Vergiftung.

Eine genaue Feststellung der für Frösche tödtlichen Gaben war wegen der geringen zur Verfügung stehenden Quantität der Substanz nicht ausführbar.

Die Allgemeinwirkungen des nächst höheren Homologes, des Benzoyloxyessigsäurecocayls — des Benzoylekgonins —, scheinen nach Stockmann (l. c.), wie nach der Analogie der Wirkungen der Homococaine und des Cocains zu erwarten war, mit denen des Benzoyloxyessigsäurecocayls grosse Aehnlichkeit zu haben. Stockmann fand nämlich auch nach Vergiftung mit Benzoylekgonin Tetanus und Muskelsteifigkeit. Diese letztere scheint Stockmann, soweit man aus seiner kurzgefassten Beschreibung entnehmen kann, auf eine locale, coffeinähnliche Muskelwirkung zu beziehen; eine solche ist indessen bei dem Benzoyloxyessigsäurecocayl nicht vorhanden; die oben erwähnte Aehnlichkeit eines damit vergifteten Thieres mit einem „Coffeinfrosch" ist vielmehr nur eine äusserliche, denn beim Ein-

spritzen einer concentrirten Lösung in den Schenkellymphsack werden die entsprechenden Muskeln nicht früher, als die entfernter liegenden steif und Durchschneiden des Ischiadicus hebt in den zugehörigen Muskeln die Steifigkeit auf.

Die Lähmung hat ihren Sitz in dem Rückenmark, während die Muskeln und Nerven gegen den Inductionsstrom annähernd normales Verhalten zeigen.

Am Kaninchen rief 0,08 g des Benzoyloxyessigsäurecocayls (Benzoylhomoekgonins) subcutan injicirt keine Vergiftungssymptome hervor. Stockmann fand 24 Grains (ca. 1,44 g) Benzoylekgonin beim Kaninchen unwirksam, während eine Katze nach der gleichen Gabe von Tetanus befallen wurde und nach 6 Stunden starb.

Resultat. Beim Entfernen des ätherificirenden Alkoholradicals aus dem Cocainmolekül verschwindet die local-anästhesirende Wirkung, die allgemeinen Vergiftungserscheinungen ändern sich und die Giftigkeit wird, besonders beim Säugethier, bedeutend abgeschwächt.

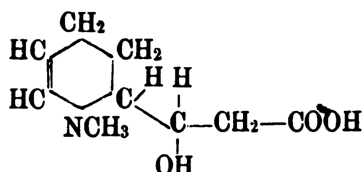
Ein von Einhorn[1]) dargestelltes chlorhaltiges Cocainderivat, $C_{26}H_{32}N_3ClO$, zeigt in seinen Wirkungen bei Fröschen eine gewisse Analogie mit dem Morphin. Bei Gaben von 30—40 mg kommen zwei Stadien der Vergiftung zum Vorschein, von welchen das erste als eine Narkose bezeichnet werden muss. Die Frösche werden bald nach der Injection einer solchen Gabe sehr ruhig, benutzen, wenn die Glocke entfernt wird, nicht die Gelegenheit zur Flucht und machen erst bei wiederholter Reizung einen kräftigen Sprung. Im weiteren Verlauf der Vergiftung werden die Thiere immer träger, die Sprungbewegungen uncoordinirt, Rückenlage wird ohne Wiederstand ertragen und eine vollständige Lähmung tritt 1—2 Stunden nach der Vergiftung ein. Nach mehreren Stunden zeigt sich eine rasch zunehmende erhöhte Reflexerregbarkeit, die bald zu Krämpfen und zuletzt zu einem heftigen Tetanus gesteigert wird. Nach mehrstündlicher Dauer wird der Tetanus von Erschlaffung und Tod gefolgt. Das Herz schlägt noch einige Stunden, nachdem sonst kein Lebenszeichen vorhanden ist. Sehr grosse Gaben (mehr als 50 mg) rufen nur Lähmung und Tod hervor. Nach kleinen Gaben (einige Milligramm) ist nur eine leichte Trägheit und Somnolenz bemerkbar, aus welchem Zustand die Thiere zur Norm zurückkehren, ohne krampfhafte Erscheinungen zu zeigen.

Beim Kaninchen waren 10 cg ohne deutliche Wirkung.

III. Rechtscocain.

Nach der bereits angeführten hypothetischen Constitutionsformel des Ekgonins:

1) Ber. XXII. 1889. S. 392.



ıthält diese Verbindung und demgemäss auch das Cocain asymetrische Kohlenstoffatome.[1]) In bester Uebereinstimmung hiermit ;igen sich das Ekgonin und das Cocain optisch activ und zwar linksrehend (Antrick[2])). Durch Erhitzen mit Alkalien gehen indessen ıch Einhorn und Marquardt[3]) sowohl das Ekgonin, wie seine ımmtlichen darauf untersuchten Derivate (Ekgoninmethylester, Ben›ylekgonin, Cocain, Nebenalkaloide des Cocains) in ein rechtsrehendes Ekgonin, das Rechtsekgonin, über, von welchem sich ın weiter durch Methyliren und Benzoyliren das Rechtscocain ıfbauen lässt.

Diese optische Invertirung ist nicht ohne Einfluss auf die physiogische Wirkung.

Bei der Application einer 5 proc. Lösung des salzsauren Rechts›cains auf die Zunge tritt die Abstumpfung der Sensibilität regelässig schneller ein und ist intensiver als beim Cocain, verschwindet ›er wieder in kürzerer Zeit.

Bei Fröschen kommt bei kleinen Gaben (1—3 mg) im Vergleich it dem gewöhnlichen linksdrehenden Cocain kein deutlicher Unterhied der Allgemeinwirkungen zum Vorschein. Nach grösseren Gaben —10 mg) sind die Symptome die gleichen wie bei dem linksdrehen;n Cocain, nur scheint die Erholung schneller stattzufinden. Die dtliche Gabe (etwa 20 mg im Frühling) war für die beiden Cocaine e gleiche.

Beim Kaninchen wurde keine qualitive oder quantitative Ab›ichung von dem bekannten Bild der Cocainvergiftung beobachtet.

Ausser dem Rechtscocain haben Einhorn und Marquardt ›ch den Rechtsekgoninäthylester, -Propylester, -Isobutylester und .mylester dargestellt. Die Salze dieser Alkaloide „erzeugen auf der ınge ganz ähnliche anästhesirende Wirkungen, wie das gewöhnliche ›cain".[4])

Ob das von Liebermann und Giesel[5]) aus den Mutterlaugen

1) Vgl. Einhorn, Ber. XXII. 1889. S. 1495.
2) Ebenda. XX. 1887. S. 310.
3) Ebenda. XXIII. 1890. S. 468.
4) Ebenda. S. 988.
5) Ebenda. S. 508 u. 926.

nach der Cocaindarstellung isolirte rechtsdrehende Alkaloid, das mit dem synthetischen Rechtscocain wahrscheinlich identisch ist, einem schon in den Cocablättern fertiggebildeten Rechtsekgonin entstammt, oder ob die optische Umkehrung durch die Darstellungstechnik herbeigeführt ist, ist noch unentschieden.[1])

B. Uebersichtliche Zusammenstellung der bisher bekannten Cocaine.

Die Constitutionsformel

$$\underbrace{(CH_3)}_{V}\underbrace{NC_5H_7}_{IV} - CHO(\underbrace{COC_6H_5}_{III})\underbrace{CH_2COO}_{II} - \underbrace{CH_3}_{I}$$

$$= \underbrace{\text{Cocayl}}_{V\,IV}\text{-}\underbrace{\text{benzoyl}}_{III}\text{-}\underbrace{\text{oxypropionsäure}}_{II}\text{-}\underbrace{\text{methylester}}_{I}$$

kennzeichnet das Cocain als ein aus mehreren Atomgruppen bestehendes Alkaloid, das durch Substitution seiner einzelnen Componenten durch homologe oder andere Gruppen der verschiedensten chemischen Umbildung fähig ist.

Zunächst kommen 3 homologe Reihen in Betracht, die dadurch entstehen, dass in Stelle I entweder Methyl oder Aethyl oder Propyl u. s. w., in II entweder Oxyessigsäure oder Oxypropionsäure u. s. w. und in III Benzoyl oder Toluyl u. s. w. enthalten sind. Dann sind unter der sehr wahrscheinlichen Voraussetzung, dass dem Cocayl die oben angeführte Structur zukommt, noch 2 weitere Homologien denkbar, indem der Kern IV entweder aus Pyridin oder Picolin u. s. w. besteht und das Methyl V am Stickstoff durch andere Alkyle substituirt wird. In den Cocablättern kommen mehrere Cocaine schon fertig gebildet vor, und synthetisch ist jetzt aus den Zersetzungsproducten des Cocains eine ganze Reihe aufgebaut worden.

Die bis jetzt bekannten natürlich vorkommenden Cocaine unterscheiden sich unter einander nur in Bezug auf die oben mit III bezeichnete Gruppe, während bei den künstlich dargestellten auch an den Stellen I und II neue Gruppen eingeführt sind.

Im Nachstehenden sind die Abweichungen von dem gewöhnlichen Cocain fett gedruckt und die in den Blättern vorkommenden Cocaine mit * bezeichnet.

I. Cocaylderivate der Oxyessigsäure.

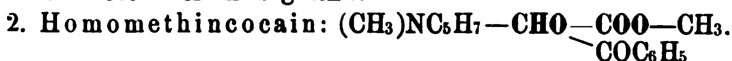
a) Mit Benzoyl.

1. Benzoyloxyessigsäurecocayl: $(CH_3)NC_5H_7$—**CHO—COOH**,
$\diagdown COC_6H_5$

Benzoylhomoekgonin. Wirkung: Muskelsteifigkeit, Tetanus, Lähmung; nicht local-anästhesirend (vgl. oben).

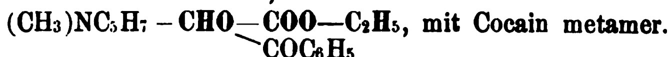
1) Ber. XXIII. 1890. S. 981.

Ester dieser Verbindung sind:

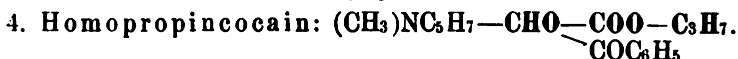


2. Homomethincocain: $(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-COO-CH_3.\\ \diagdown COC_6H_5\end{array}$

3. Homoäthincocain, Isococain:



$(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-COO-C_2H_5,\\ \diagdown COC_6H_5\end{array}$ mit Cocain metamer.



4. Homopropincocain: $(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-COO-C_3H_7.\\ \diagdown COC_6H_5\end{array}$

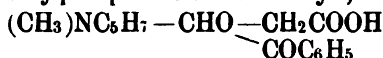
Wirkung. Diese 3 Ester besitzen, wie oben gezeigt, ausgesprochene Cocainwirkung (vgl. oben).

b) Mit anderen Säuren an Stelle des Benzoyls bisher unbekannt.

II. Cocaylderivate der Oxypropionsäure.

a) Mit Benzoyl.

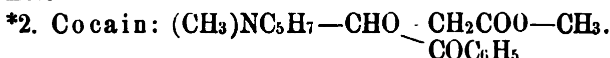
1. Benzoyloxypropionsäurecocayl, Ekgonin:



$$(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-CH_2COOH\\ \diagdown COC_6H_5\end{array}$$

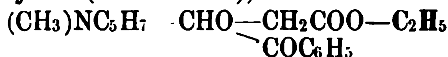
Wirkungen analog denen der entsprechenden Oxyessigsäureverbindung (Stockmann, vgl. oben).

Ester:



*2. Cocain: $(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-CH_2COO-CH_3.\\ \diagdown COC_6H_5\end{array}$

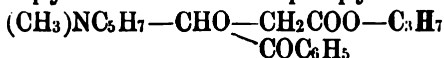
3. Cocäthylin (W. Merck[1]):



$$(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-CH_2COO-C_2H_5\\ \diagdown COC_6H_5\end{array}$$

Nach Falk[2]) stimmt diese Verbindung in Bezug auf die locale Wirkung mit dem Cocain fast vollkommen überein, ruft aber Mydriasis nicht hervor (bei Katzen). Die Allgemeinerscheinungen waren bei Fröschen wie bei der Cocainvergiftung nur bedeutend schwächer.

4. Cocapropylin und Cocaisopropylin:



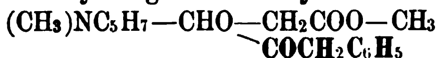
$$(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-CH_2COO-C_3H_7\\ \diagdown COC_6H_5\end{array}$$

(W. Merck[3])). Wirkung unbekannt.

Der Normalbutyl- und Isobutylester wurden ebenfalls von Merck dargestellt, aber als klebrige Massen, die selbst nach Wochen nicht krystallinisch wurden.

b) Mit Phenylacetyl.

5. Phenylacetylekgoninmethylester:



$$(CH_3)NC_5H_7-CHO\begin{array}{l}-CH_2COO-CH_3\\ \diagdown COCH_2C_6H_5\end{array}$$

(Einhorn und Klein[4])). Wirkung unbekannt.

---

1) Ueber Cocain. Inaug.-Diss. Kiel 1886. 2) Ebenda. 3) Ebenda.
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1888. XXI. Bd. S. 3337.

c) Mit **Isovaleryl.**

6. **Isovalerylekgoninmethylester:**

$$(CH_3)NC_5H_7{-}CHO{<}^{CH_2COO{-}CH_3}_{CO(CH_3)_2CH.CH_2}$$

(Einhorn und Klein[1]). Wirkung unbekannt.

d) Mit **Anisyl.**

7. **Anisylcocain:** $(CH_3)NC_5H_7{-}CHO{<}^{CH_2COO{-}CH_3}_{COC_6H_4(O.CH_3)}$

(Liebermann[2]). Wirkung unbekannt.

e) Mit **Cinnamyl.**

*8. **Cinnamylcocain:** $(CH_3)NC_5H_7{-}CHO{<}^{CH_2COOCH_3}_{COC_8H_7}$.

Nachdem dieses Alkaloid erst von Liebermann[3]) synthetisch dargestellt war, wurde die Zimmtsäure von Frankfeld[4]) unter den Spaltproducten der Rohcocaine gefunden und endlich das Cinnamylcocain selbst in reinem Zustande und in nicht unbeträchtlicher Menge durch Giesel[5]) aus den Cocablättern isolirt. Das Vorkommen in den Blättern wurde durch Paul und Cownley[6]) bestätigt und die Identität mit dem künstlichen Alkaloid von Liebermann[7]) festgestellt. Die vom letztgenannten Autor[8]) in neuester Zeit unter den amorphen Nebenalkaloiden des Cocains gefundene neue, mit der Zimmtsäure isomere Säure, die als Isozimmtsäure bezeichnet wird, scheint auf das Vorkommen mehrerer Cinnamylcocaine hinzudeuten. Wirkung unbekannt.

f) Mit **„Isatropyl“.**

*9. **Isatropylcocaine:** $(CH_3)NC_5H_7{-}CHO{<}^{CH_2COO{-}CH_3}_{CO.C_8H_7}$.

Ein von Liebermann[9]) aus den Cocablättern isolirtes und Isatropylcocain genanntes amorphes Alkaloid (oder Gemisch isomerer Alkaloide) wirkt nach Liebreich[10]), ohne Anästhesie hervorzurufen, als ein reines Herzgift, dem vielleicht die zuweilen bei der therapeutischen Anwendung des Cocains vorkommenden unangenehmen Herzwirkungen zuzuschreiben seien. Nach Untersuchungen von Falk-

1) Ber. XXI. 1888. S. 3337.
2) Ebenda. XXII. 1889. S. 132.
3) Ebenda. XXI. S. 3374.
4) Ebenda. XXII. S. 133.
5) Ebenda. XXII. S. 2251 Anmerkung.
6) Pharm. Journ. Transact. Vol. XX. 1889. p. 166.
7) Ber. XX. 1887. S. 2661.
8) Ebenda. XXIII. 1890. S. 141.
9) Ebenda. XXI. S. 2342.
10) Therapeut. Monatshefte. II. 1888. S. 510.

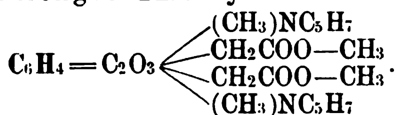
son[1]) bringt dieses Isatropylcocain bei Fröschen (durch Lähmung der Acceleratoren des Herzens!) Verlangsamung der Herzaction hervor, ohne selbst in Gaben von 60 mg Stillstand hervorzurufen. Beim Kaninchen bewirkten 0,05 g pro Kilo Körpergewicht Herabsetzung des Blutdrucks mit unregelmässigem, frequentem Puls und grössere Gaben unter weiterem Sinken des Blutdrucks Verlangsamung der Herzaction. Das Vergiftungsbild scheint im Allgemeinen grosse Aehnlichkeit mit der Cocainvergiftung zu haben. Die tödtliche Gabe war 0,10 g pro Kilo Thier.

Nach späteren Untersuchungen scheinen mehrere isomere Alkaloide, die mit der Zimmtsäure verwandte Säuren („Isatropasäuren", „Truxillsäuren", „Cocasäure") enthalten, theils schon in den Cocablättern vorzukommen und sind zum Theil künstlich aufgebaut. Die auf diese Körper sich beziehenden Untersuchungsergebnisse der Chemiker stimmen nicht ganz überein.[2])

Es verdient nur erwähnt zu werden, dass einzelne dieser Verbindungen angeblich eine local-anästhesirende Wirkung besitzen.

g) Mit Phtalyl.

10. Phtalyldiekgoninmethylester:



Besitzt „ähnliche Wirkungen wie das Cocain" (Einhorn und Klein[3])).

Die Entdeckung des Rechtsekgonins und Rechtscocains macht es wahrscheinlich, dass jedes Cocain in einer linksdrehenden und einer rechtsdrehenden Modification existiren kann, und verdoppelt somit die Zahl der Cocaine.

1) Zur physiolog. Wirkung des Isatropylcocains. Diss. Berlin 1889.

2) Drory, Hesse, Liebermann, Ber. XXI. S. 2342, XXII. S. 124, 130, 665, 680, 783 u. 2240.

3) Ber. XXI. S. 3338.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Ueber Phosphorwasserstoff.

Von

Hugo Schulz.

Die vorliegenden Versuche über die Wirkung des Phosphorwasserstoffs auf den thierischen Organismus, die ich in Gemeinschaft mit meinem Assistenten, Herrn Dr. v. Boltenstern, im vergangenen Semester anstellte, weichen in ihrem Ergebniss zum Theil nicht unwesentlich ab von den Resultaten, die frühere Arbeiten über denselben Gegenstand zu Tage gefördert haben. Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen über die Wirkung des Phosphors sind die experimentellen Beiträge über das Verhalten seiner Verbindungen mit Wasserstoff in der Literatur verhältnissmässig spärlich niedergelegt. Orfila [1]) beschränkt sich in seiner Toxikologie darauf, die Versuche von Nysten zu referiren, der das Gas direct in das Venensystem injicirte und zu dem Schluss gelangte, dass dieser Weg, das Gas in den Körper einzuführen von schweren Zufällen bei den Versuchsthieren begleitet sei. Dass diese Methode an und für sich die wenigst geeignete ist, über die Wirkung eines gasförmigen Stoffes auf den Organismus zu bündigen Resultaten zu gelangen, ist klar. Gleichwohl folgert Orfila, dass „dieses Gas auf den thierischen Organismus ebenso wie sehr fein zertheilter Phosphor wirkt". Ausführlichere Mittheilungen bringt Eulenberg [2]) im Jahre 1865. Er liess Katzen Luft einathmen, die mit wechselnden Mengen von Phosphorwasserstoff gemengt war. Auf die einzelnen Ergebnisse seiner Versuche werde ich weiter unten noch zurückzukommen haben. Vorläufig sei hier nur angeführt, dass bei einem Gehalt von 0,459 Proc. Phosphorwasserstoff der zugeführten Luft schon nach 18 Minuten Asphyxie sich entwickelte, die trotz Herabsetzung des Gasgehaltes auf 0,344 Proc. bald zum Tode führte. Das Thier hatte im Ganzen 25 Minuten in

1) Lehrbuch der Toxikologie. Deutsch v. Krupp. 1853. II. Bd. S. 573.
2) Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. 1865. S. 424ff.

der vergifteten Atmosphäre zugebracht. Ein zweiter, in ähnlicher Weise angestellter Versuch führte nach 30 Minuten zum Tode, ebenso und in derselben Zeit ein dritter, bei dem ein Thier benutzt wurde, das vorher schon mit einem schwächeren Zusatz von Phosphorwasserstoff vesetzte Luft 1/2 Stunde lang eingeathmet hatte. Ueber 1/2 Stunde hatte demnach keiner der Versuche gedauert.

1 Jahr später veröffentlichte Dybkowsky[1]) eine Arbeit über denselben Gegenstand. Hinsichtlich der Widerstandsfähigkeit der Thiere (Kaninchen) gelangte er zu einem ähnlichen Resultat wie Eulenberg, ein Gehalt von 1/4—1/2 Proc. Phosphorwasserstoff in der umgebenden Luft liess die Thiere innerhalb 8—30 Minuten zu Grunde gehen. Nur einmal gelang es Dybkowsky ein Thier 72 Minuten lang am Leben zu erhalten. Ein anderer Versuch, bei dem per anum etwa 2 ccm Phosphorwasserstoff eingeführt wurden, liess ebenfalls schon nach 30 Minuten den Tod eintreten.

Eine Veröffentlichung aus dem Jahre 1880 von Henderson[2]) steht mir leider nur in kurzem Referat zur Verfügung. Sie scheint im Vergleich zu den vorigen nichts wesentlich Neues zu bringen, ausser etwa die Thatsache, dass Ratten eine 1/2 Stunde lang in einer Atmosphäre ausdauerten, die 1 Proc. Phosphorwasserstoff enthielt, und dann erst eingingen, während ein Kaninchen in derselben Zeit schon bei einem Gasgehalt von 0,2 Proc. zu Grunde ging.

Wesentlich ausführlicher ist das Referat von Boehm über die Dissertation Briliant's[3]) aus dem Jahre 1881. Leider ist aus den mitgetheilten Protokollen nicht ersichtlich, ob bei den Versuchen mit Einathmung phosphorwasserstoffhaltiger Luft für eine genügende Kohlensäureabfuhr gesorgt war. Die Anfälle von Dyspnoe treten in Briliant's Versuchen auffallend früh ein, z. B. schon nach 6 Minuten bei einem Gasgehalt von anfangs 0,19 und dann 0,25 Volumprocent. Bei den Versuchen, in welchen das Gas durch eine Trachealcanüle eingeathmet wurde, richtete Briliant, der Idee dieser Versuche entsprechend, seine Aufmerksamkeit wesentlich auf die Veränderungen der Herzthätigkeit und des Blutdruckes, sie sind also für die Gestaltung des allgemeinen Vergiftungs- und Wirkungsbildes nicht wohl zu benutzen. Jedenfalls aber sah auch Briliant den Tod bei seinen Versuchsthieren ziemlich früh eintreten, selbst dann, wenn er

1) Hoppe-Seyler, Medicinisch-chemische Untersuchungen. 1866. S. 49ff.

2) Journal of anatomy and physiologie. Vol. XIII. p. 109, ref. in Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1880. S. 286.

3) Zur Kenntniss der toxischen Wirkung des Phosphorwasserstoffs auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. 1882. XV. Bd. S. 439.

den Phosphorwasserstoff vom Magen aus wirken liess, schon nach $1^3/_4$ Stunden.

Bei unserer Versuchsanordnung gelang es uns, die Thiere viele Stunden lang in einer Phosphorwasserstoffatmosphäre lebend zu erhalten. Wie die Protokolle ergeben werden, kommt man auf diesem Wege zu einem wesentlich klareren und an Einzelheiten reicheren Bilde, die grosse Aehnlichkeit, um nicht zu sagen Gleichheit in der Wirkung des Phosphorwasserstoffs mit der des Phosphors tritt so viel deutlicher hervor.

Wir verfuhren in folgender Weise. Die Versuchsthiere befanden sich unter einer besonders zu diesem Zweck angefertigten Glasglocke von 85 l Inhalt. Sie stand in einer, ihrem Umfang entsprechenden, 2 cm tiefen Auskehlung einer anderthalbzölligen Tischplatte. Die Fläche innerhalb der kreisrunden Auskehlung war flach muldenartig, nach der Mitte hin vertieft und mit drei Durchbohrungen versehen. Zwei derselben befanden sich möglichst nahe der inneren Peripherie, die dritte in der Mitte, also an der tiefsten Stelle der Mulde. Eine zollhohe Leiste von Holz, die an dem inneren Umfang der Auskehlung herumführte, verhinderte, dass die in der Glocke befindlichen Thiere in die, beiläufig 3 cm breite Auskehlung hineintreten konnten. Durch die beiden peripheren Bohrungen führten die 1 cm Durchmesser haltenden, für die Ventilation des Glockeninnern bestimmten Glasrohre. In der centralen Bohrung und glatt mit der Oberfläche des Tisches abschneidend steckte eine ebenso weite Glasröhre, die nach unten führte, bestimmt, den von den Thieren etwa producirten Harn sofort nach aussen abfliessen zu lassen. Das eine der peripheren, in die Glocke etwa $2^1/_2$ Zoll hoch hineinragenden Rohre war mit einer Bunsen'schen Wasserluftpumpe in Verbindung gesetzt, die die Abfuhr der in der Glocke vorhandenen Luft besorgte. Das andere Rohr führte nach aussen hin zu einem Glaskolben, auf dessen Boden trockenes Phosphorcalcium sich befand und dessen Verschluss doppelt durchbohrt war, um bei arbeitendem Apparat einen constanten Luftstrom von aussen her über das Phosphorcalcium hinweg in das Glockeninnere führen zu können. War das zum Versuch bestimmte Thier unter die Glocke gebracht, so wurde zunächst die ganze Kehlung mit Wasser gefüllt und so ein luftdichter Abschluss nach aussen hin hergestellt. Das mittlere, nach unten hin führende Rohr tauchte mit seiner Mündung in ein mit wenig Wasser gefülltes Becherglas, und war auf diese Weise also auch hier die Luft abgesperrt. Wurde sodann die Pumpe geöffnet, so bewegte sich ein kräftiger Luftstrom über das Phosphorcalcium hin durch die Glocke zur Luft-

pumpe nach aussen. Dabei entwickelte sich stets so viel Phosphorwasserstoff, dass man denselben in der aus der Pumpe austretenden Luft deutlich riechen konnte. Zur weiteren Controle wurde auch vor jedem Versuch an der Decke der Glocke innen ein mit Silberlösung getränkter Fliesspapierstreifen befestigt, der in einiger Zeit dann auch regelmässig in der bekannten charakteristischen Weise sich färbte. Die Absperrung des ganzen Glockeninnern mit Wasser bot die grosse Annehmlichkeit, dass man sich jederzeit von dem guten Verschluss überzeugen konnte. Sobald die Ventilation eingeschränkt und die zuführende Luft abgesperrt wurde, liessen sich die durch die Respiration des Thieres bedingten Druckschwankungen an dem wechselnden Stande des Wassers in der Kehlung sofort constatiren. Bemerkt sei noch, dass die ganze Platte des Tisches, sowie auch die Kehlung vor dem Beginn der Versuche zunächst mit siedendem Leinöl wasserdicht gemacht und darauf mit kochendem Paraffin überzogen worden war, das mit passend geformten heissen Eisen in das Holz hineingebügelt wurde. Es liess sich so eine völlige glatte, wasserdichte und stets leicht zu reinigende Oberfläche der muldenförmigen Platte herstellen. Unsere Versuchsthiere befanden sich also in einem sehr geräumigen, gründlich ventilirten Behälter, die zuführende Luft enthielt beständig, wenn auch nur geringe Mengen Phosphorwasserstoff, entsprechend der bei unserer Anordnung gegebenen langsamen und allmählichen Zersetzung des Phosphorcalciums.

Es mögen nunmehr hier zunächst einige unsere Versuchsprotokolle folgen. Ich will mich darauf beschränken, die ausführlichsten hier mitzutheilen, von den übrigen nur das Endresultat kurz anzuführen. Ihre Details finden sich in der Dissertation v. Boltenstern's niedergelegt.[1])

Versuch 1.

Eine kleine, etwa 3 Wochen alte Katze wurde um 10 h. 15 m. unter die Glocke gebracht.

10 h. 45 m. Das anfänglich ängstliche Thier hatte sich bald an seinen Aufenhalt gewöhnt. Zur angegebenen Zeit schauert das Thier wie im Frost zusammen und zittert, besonders mit dem Kopfe.

10 h. 55 m. Die Katze hat sich möglichst weit von dem den Phosphorwasserstoff zuführenden Rohre entfernt, sitzt zusammengekauert still da und leckt sich wiederholt die Schnauze.

11 h. 45 m. Der Gesammteindruck, den das Thier macht, ist sehr kläglich. Das Schauern und Zittern hat sich wiederholt, das Thier sitzt müde da mit meist geschlossenen Augen, reisst zuweilen das Maul weit auf und macht Brechbewegungen. Nach weiteren 5 Minuten ändert es

---

1) Ueber Phosphorwasserstoffgas. Greifswald 1889.

seine Haltung, es sitzt mit erhobenem Kopf, geöffnetem Maul und geschlossenen Augen ruhig da.

12 h. — m. Das Thier wird aus der Glocke entfernt und bis 3 h. 50 m. in seinen Stall gebracht, es zeigt keine besondere Fresslust.

3 h. 50 m. Wieder unter die Glocke gebracht flieht die Katze sofort die Eintrittsstelle des Gases und kauert fast bewegungslos da. Sie macht einen sehr matten Eindruck, schreit zuweilen laut auf. Die Athmung blieb fortgesetzt ruhig und gleichmässig.

4 h. 30 m. Mit gesenktem Kopfe und geschlossenen Augen zittert das Thier am ganzen Leibe und schwankt im Sitzen zur Seite.

4 h. 50 m. Die Katze öffnet, wie nach Luft schnappend, wiederholt das Maul, leckt die Schnauze und macht Schluck- und Brechbewegungen, ohne jedoch zu brechen.

5 h. 10 m. Sitzt ganz somnolent da.

Aus der Glocke entfernt, frass auch dieses Mal die Katze nicht recht und machte einen jämmerlichen Eindruck. Ueber Nacht erholte sie sich wieder etwas, hatte auch am Morgen etwas Nahrung genommen. Das Thier wurde zunächst von 8 h. 30 m. bis 12 h. unter die Glocke gebracht.

8 h. 37 m. Ruhig dasitzend zittert das Thier am ganzen Leibe.

8 h. 40 m. Brechbewegungen.

8 h. 50 m. In derselben Stellung wie 8 h. 37 m. schwankt das Thier hin und her. Die Augen sind geschlossen, die Katze macht einen sehr müden Eindruck.

Die Katze schläft scheinbar. Sie berührt mit dem Unterkiefer den Boden. Dabei fällt der Kopf manchmal zur Seite und jedesmal richtet sich das Thier wie erschreckt etwas auf. Im Verlauf der folgenden Stunde ändert sich das Bild nicht, das Thier liegt ruhig athmend wie schlafend da, wird um

11 h. — m. etwas munterer und lebhafter und bewegt sich unter der Glocke hin und her.

In der von 12 h. bis 2 h. 45 m. dauernden Versuchspause, während der die Katze ausserhalb des Apparates sich befand, erholte sie sich einigermaassen, frass aber nicht recht. Um 2 h. 45 m. wieder unter die Glocke.

3 h. — m. In gewöhnlicher Haltung liegt die Katze völlig ruhig, wie narkotisirt, mit geschlossenen Augen da. Die Respiration geht ruhig und gleichmässig. Von Zeit zu Zeit erwachend schreit das Thier ein paar Mal auf, leckt sich die Schnauze, macht Schluck- und erfolglose Brechbewegungen, sinkt dann wieder zusammen und schläft weiter. Respiration 22 in der Minute.

3 h. 45 m. Ohne zu schreien reisst die Katze wiederholt das Maul auf. Allgemeines Zittern. Athmung unverändert, zuweilen Zittern und Zucken am ganzen Körper.

5 h. — m. Nachdem zwischendurch das Thier zeitweilig etwas lebhafter gewesen ist, macht es jetzt wieder einen völlig somnolenten Eindruck.

5 h. 15 m. Unter wiederholtem Maulaufreissen und Schlucken stellt sich deutliche Brechneigung ein, ohne dass es zum Erbrechen kommt. Bei den damit verbundenen Bewegungen dreht sich das Thier meist um

die festliegenden hinteren Extremitäten, die gelähmt erscheinen. Erholt es sich nach mehreren vergeblichen Versuchen wirklich einmal, so sinkt es alsbald wieder zurück. Es schüttelt sich oft, sowohl am ganzen Leibe als mit dem Kopf. Die Katze leckt sich, schreit und schnappt nach Luft. Fäces gehen reichlich ab. Zunehmende Unruhe und Aufregung. Mühsam erhebt sich das Thier aus seiner liegenden Stellung, taumelt eine kleine Strecke weit und fällt wieder nieder.

5 h. 25 m. Die Katze vermag nicht mehr zu gehen, wälzt sich mehr am Boden hin und bleibt nach einigen vergeblichen Anstrengungen, sich aufzurichten, mit offenem Maule liegen. Die Athmung ist sehr mühsam. Brechbewegungen.

5 h. 34 m. Aus der Glocke genommen streckt das Thier, auf dem Rücken liegend, alle Viere von sich. Die Athmung ist sehr verlangsamt, krampfhaft, mühsam, auch das Schreien scheint schwer zu fallen. Wiederhohlt versucht die Katze unter Geschrei sich aufzurichten, fällt aber sofort wieder hin, schnappt nach Luft.

5 h. 45 m. Unruhiges Hin- und Herwerfen. Berührungen werden sehr unangenehm, selbst schmerzhaft empfunden, zumal an den Hinterbeinen. Nach weiteren 10 Minuten ist die Respiration auf 8 in der Minute herabgegangen.

6 h. 5 m. Das Thier liegt meist regungslos, schreit hier und da mit schwacher Stimme, schnappt nach Luft. Respiration 6 in der Minute, sehr angestrengt, Cornealreflex sehr herabgesetzt. Ohne weitere Veränderungen und unter steigender Oberflächlichkeit der Athmung tritt um 8 h. 30 m. der Tod ein.

Dauer des Aufenthaltes in der Phosphorwasserstoffatmosphäre 10½ Stunden.

Section am folgenden Tage. In der Brusthöhle kein abnormer Inhalt. Trachealschleimhaut unverändert. Schaumige Flüssigkeit auf Schnittflächen der Lungen. Im Herzen flüssiges dunkeles Blut. Milz sehr anämisch. Leberparenchym zeigt fettige Degeneration. Nieren parenchymatös getrübt. Die übrigen Organe normal, die Musculatur, zumal des Zwerchfells sehr blass.

Gleichzeitig mit diesem Thier war eine zweite junge Katze der Phosphorwasserstoffwirkung ausgesetzt gewesen. Die Veränderungen in ihrem Verhalten waren im Wesentlichen dieselben; sie starb in der Nacht nach der Beendigung des Versuches. Die Section ergab die Anwesenheit von etwa 3 Esslöffeln seröser Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Die Milz anämisch, die Nieren auf dem Durchschnitt getrübt, Leber unverändert. Aus dem Durchschnitt der Lungen lässt sich reichlicher Schaum ausdrücken. Das Herz, besonders die rechte Hälfte, mit nicht geronnenem, flüssigem Blut gefüllt.

Ein grösseres Quantum Harn, das von dieser Katze im Verlauf des Versuches erhalten wurde, zeigte sich frei von Eiweiss und reducirender Substanz.

Versuch 2.

Zu diesem Versuch diente ein kleiner, 8 Wochen alter Hund von lebhaftem Temperament.

10 h. — m. Der Hund wird unter die Glocke gebracht, ist zunächst etwas ungeberdig, gewöhnt sich aber bald an seinen Aufenthalt.

10 h. 15 m. Am ganzen Körper zitternd sitzt der Hund bald nach vorne, bald nach hinten, dann wieder zur Seite schwankend da, fällt auch hier und da einmal um. Es scheint ihm schwer zu werden, sich auf den vorderen Extremitäten gestützt sitzend zu halten. Die Augen sind halb geschlossen.

10 h. 20 m. Brechbewegungen ohne Erfolg.

10 h. 30 m. Plötzlich starke Unruhe. Der Hund läuft unter fortwährendem Heulen umher, springt an den Wänden der Glocke hinauf, macht aber gleichwohl einen matten Eindruck, zittert stark am ganzen Leibe und zeigt wiederholt Würg- und Brechbewegungen.

10 h. 37 m. Während des Hin- und Herlaufens entleert der Hund tropfenweise Harn.

10 h. 41 m. Gähnen.

10 h. 50 m. Wie 10 h. 30 m. Die Unruhe und das Harnträufeln halten noch eine 1/4 Stunde an.

11 h. 10 m. Der Hund macht den Eindruck, als ob er betrunken wäre, schwankt auch im Sitzen und Liegen hin und her, so dass er sich kaum in derselben Stellung zu halten vermag. Besonders die Hinterbeine scheinen sehr schwach zu sein, da sie bei den Bewegungen nicht gebraucht werden, sondern der Hund auf denselben liegend umherrutscht.

11 h. 20 m. Das Thier erhebt sich, bricht aber bald wieder zusammen und liegt mit fest geschlossenen Augen heulend und am ganzen Leibe zitternd da.

11 h. 30 m. Aus der Glocke entfernt erholt sich der Hund rasch und ist bald wieder ziemlich lebhaft.

Der Versuch hatte 1 1/2 Stunden gedauert. Die beiden folgenden Tage blieb der Hund sich selbst überlassen in Stalle und zeigte während dieser Zeit nichts Auffallendes. Am drittfolgenden Tage wurde er um 10 h. wieder unter die Glocke gebracht.

10 h. 20 m. Nach anfänglicher Unruhe, während der das Harnträufeln sich wieder zeigte, nahm der Hund eine liegende Stellung ein, liess unter leisem Heulen den Kopf hängen und suchte ihn an der Glockenwand zu stützen. Mit halbgeschlossenen Augen zitterte er am ganzen Leibe.

10 h. 30 m. Zittern und Schaudern wie im Frost. Mit gesenktem Kopfe und geschlossenen Augen schwankt er hin und her, fällt um, richtet sich aber wieder auf.

10 h. 50 m. Rasch vorübergehende allgemeine Unruhe, die dem eben geschilderten Verhalten wieder Platz macht. Der Hund rutscht auf dem Hintertheile umher wie Hunde, die läufig sind. Erectio penis nicht sichtbar.

11 h. 15 m. In der letzten Zeit hat sich das Thier nur mit den Vorderbeinen weiter bewegt, es macht den Eindruck, als ob das ganze Hintertheil gelähmt sei. Wiederholtes Gähnen.

11 h. 20 m. Es entwickelt sich wieder der rauschähnliche Zustand. Bei dem fortgesetzten Hin- und Herschwanken fällt der Hund schliesslich um und bleibt, am ganzen Leibe zitternd und zuckend wimmernd am Boden liegen.

11 h. 31 m. Wiederholtes Gähnen, sonst der vorige Zustand. Der Hund wird aus der Glocke entfernt, erholt sich rasch und läuft im Zimmer umher, nur unterbricht er das Laufen mehrmals durch das oben erwähnte Rutschen. Er frisst mit grossem Appetit, trinkt auch viel.

Nachdem so gleichfalls 1 1/2 Stunden lang der Hund in der Phosphorwasserstoffatmosphäre sich aufgehalten, wurde er am folgenden Tage für dieselbe Zeitdauer um 10 h. wieder unter die Glocke gebracht. Er hatte zwar die ganze Nacht hindurch geheult, machte jetzt aber wieder einen ganz frischen Eindruck.

10 h. 10 m. Der Hund zittert und schauert am ganzen Leibe, gähnt.

10 h. 15 m. Rutscht wieder wie läufig umher, wimmert und heult und sieht müde aus.

10 h. 30 m. Schwankt mit geschlossenen Augen beim Sitzen hin und her, reisst unter anhaltendem Wimmern das Maul auf und leckt sich die Schnauze.

10 h. 40 m. Das Schwanken nimmt zu, während das Thier auf dem Hintertheil sitzt und den Kopf hängen lässt. Es macht einen kläglichen, kranken Eindruck. Bei ausgiebigeren Versuchen umherzukriechen bricht es zusammen.

11 h. — m. Der Hund stürzt im Sitzen zusammen und fällt um, richtet sich wieder auf, hat aber grosse Mühe, das Gleichgewicht zu erhalten, wechselt wiederholt die Stellung der Vorderbeine, auf die er sich stützt.

11 h. 30 m. Der Hund ist unruhiger geworden, erhebt sich plötzlich, schleppt aber das Hintertheil wie gelähmt am Boden nach. Die Unruhe hat in den letzten 5 Minuten sehr zugenommen. Der Hund wird aus der Glocke herausgenommen, lief zwar bald nachher wieder umher, erholte sich aber nicht so rasch und völlig wie früher. Eine Probe des entleerten Harns gab keine Reaction auf Eiweiss oder Zucker.

Während seines Aufenthaltes im Stall zeigte der Hund nur wenig Fresslust. Er heulte fast die ganze Nacht hindurch. Ehe er am folgenden Tage um 10 h. wieder unter die Glocke kam, entleerte er Harn auf den Fussboden, der keine Eiweissreaction gab.

10 h. 30 m. Das Zittern, Gähnen und Hin- und Herschwanken der vorigen Tage wiederholt sich auch heute, die Athmung ist frequenter.

10 h. 37 m. Auf dem linken Auge Thränenträufeln.

10 h. 55 m. Das Schwanken nimmt zu, der Hund fällt um, erhebt sich aber alsbald wieder. Das Heulen ist leiser geworden.

11 h. 30 m. Von 11 h. ab wurde das Thier zunehmend unruhiger, riss das Maul auf, gähnte und konnte, obwohl deutlich sehr müde und matt, keinen Augenblick ruhig sich verhalten. Einmal wird die Lage der Beine, dann die des Kopfes geändert, die liegende Stellung wechselte mit der sitzenden, zuweilen springt der Hund gegen die Glockenwand. Abwechselnd Heulen und Gähnen. Mehrmals fällt er im Sitzen um und rollt in eigenthümlicher Weise um das Hintertheil weiter. Wie erschreckt erhebt er sich nach solchem Anfall. Bei jedem Ausbruch grösserer Unruhe werden kleine Mengen Harn entleert. Der Harn war frei von Zucker (Gährungsprobe). Der Hund wird aus der Glocke entfernt.

Im Stalle machte er einen sehr trüben, kranken Eindruck, verhielt sich sehr still und frass fast gar nicht. Die Bewegungen der hinteren Extremitäten erschienen lahm. Am folgenden Morgen um 9 h. unter die Glocke.

9 h. 5 m. Das Thier ist sehr unruhig und erregt. Nach wiederholtem Lecken der Schnauze erbricht es mehrmals mit zähem Schleim vermischte Milch. Das Zittern und Schauern stellt sich wieder ein.

9 h. 41 m. Sehr unruhig, bald sitzend, bald sich erhebend, stürzt der Hund plötzlich, am ganzen Leibe zitternd und zuckend vorne über, steht wieder auf und schwankt wie berauscht hin und her.

Diese Symptome wiederholten sich bis um 11 h. 10 m., wo das Thier aus der Glocke genommen wurde. Es erholte sich anscheinend schnell, lief und sprang umher, schien sich jedoch nicht recht wohl zu befinden, da es im Laufe des Tages nur wenig frass und die ganze folgende Nacht durch heulte.

Am folgenden Tage wurde der Hunde von 9—11 h. und dann wieder von 2 h. bis 3 h. 40 m. der Phosphorwasserstoffwirkung ausgesetzt.

9 h. 10 m. Nach anfänglicher Unruhe sitzt der Hund zitternd, schauernd und leise wimmernd da mit blödem Gesichtsausdruck.

9 h. 45 m. Nachdem er auffallend still gesessen, stürzt er zu Boden, erhebt sich wieder, leckt sich viel, niest und gähnt. Eine kleine Menge Harn wird entleert.

10 h. 15 m. Die Schwäche der hinteren Extremitäten ist sehr deutlich, das Thier scheint sich nicht mehr auf ihnen erheben zu können.

10 h. 45 m. Auf äussere Eindrücke (Klopfen an der Glocke u. s. w.) reagirt der Hund nicht mehr. Er sitzt in demselben Zustande wie oben, wimmert kaum noch, fällt zuweilen einmal um.

Aus der Glocke entfernt scheint er bald wieder recht munter, nimmt aber nur wenig Nahrung.

2 h. — m. Sobald der Hund wieder in die Phosphorwasserstoffatmosphäre gebracht wird, nimmt er wieder das matte, elende Aussehen an, zittert und schauert anhaltend.

3 h. — m. Aus dem Maule fliesst zäher, in langen Fäden herabhängender Speichel. Auf äussere Anreizung nicht mehr reagirend sitzt der Hund traurig und still da.

3 h. 10 m. Erbrechen zäh-schleimiger Massen, das längere Zeit anhält, dazwischen Secretion zähen Speichels.

3 h. 20 m. Klägliches Heulen. Die Athmung wird langsamer, die Inspiration länger, tiefer, die Exspiration kurz und stossweise. Das Maul bleibt geöffnet.

3 h. 30 m. Die Athmung ist jagend, keuchend geworden. Der Hund ist sehr unruhig.

3 h. 40 m. Unter zunehmender Dyspnoe erfolgt der Tod.

Sectionsbefund vom folgenden Tage. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt. Einzelne Lungenlappen derb und fest, ihre Oberfläche zeichnet sich durch dunkelrothe Farbe aus. Auf dem Durchschnitt ist die ganze Lunge stark bluthaltig. Einzelne Lappen völlig hepatisirt, über die Messerklinge fliesst blutige Flüssigkeit, die kleine Fibrinpfröpfchen enthält. An anderen Stellen entleert sich reichlich schaumige Flüssig-

keit. Die Trachealschleimhaut zeigt keinerlei Injection. Das Herz, besonders das rechte, sowie die grossen Venenstämme enthalten reichlich dunkles, zum Theil geronnenes Blut. Der Herzmuskel erscheint auf dem Durchschnitt getrübt. Sonst Alles normal.

Der Hund hatte im Ganzen 12½ Stunden in der Phosphorwasserstoffatmosphäre zugebracht.

Versuch 3.

Ein grosses, ausgewachsenes Kaninchenweibchen wurde zunächst 20 Minuten lang unter der Glocke gehalten, ohne irgend etwas Abnormes zu zeigen. Am folgenden Tage blieb es mit demselben Erfolge 2 Stunden 20 Minuten in der Phosphorwasserstoffatmosphäre, dann am nächsten Tage wieder ½ Stunde und ebenso am 4. Tage. Den ganzen Tag über zeigte sich das Thier munter und frisch, gegen Abend wurde es stiller, sass meist in einer Ecke des Stalles.

Am 5. Tage wieder ½ Stunde unter die Glocke. Wiederholte Kau- und Leckbewegungen, Kopfschütteln. Bewegt sich das Thier von der Stelle, so ändert es nur die Lage der Vorderbeine, das Hintertheil ist wenig oder gar nicht betheiligt. Auch nach dem Herausnehmen aus der Glocke zeigte der Gang die Eigenthümlichkeit des Nachschleppens der Hinterbeine. Doch verlor sich dies nach einigen Minuten. Von seiner früheren Munterkeit hat das Thier deutlich eingebüsst, die Fresslust hat sehr abgenommen.

6. Tag. Zwischen diesem und dem vorigen war ein Ruhetag eingeschaltet gewesen. Das Thier macht gleichwohl einen matten, kranken Eindruck. Es wurde 1 Stunde lang unter die Glocke gebracht. Die Respiration betrug 50—56 in der Minute, längeren Inspirationen folgten stossweise kurze Exspirationen. Das Thier leckte und putzte sich viel, schüttelte wiederholt mit dem Kopfe.

Am 7. Tage befand sich das Kaninchen mit einer Pause von 3½ Stunden im Ganzen 1½ Stunden unter der Glocke. Athmung 46 in der Minute am Vormittage. Viel Lecken und Putzen, Kaubewegungen. Während der Versuchspause zog das Thier beim Umhergehen im Zimmer die Hinterbeine einzeln und schleppend nach. Am Nachmittage betrug die Athmung 54 in der Minute, sehr lange und tiefe Inspirationen, kurze, stossweise Exspiration.

8. Tag. Das Kaninchen verweilt Vormittags und Nachmittags je 1 Stunde in der Phosphorwasserstoffatmosphäre.

11 h. 15 m. Nachdem 40 Minuten seit Beginn der ersten Stunde verflossen sind, während derer das Thier ruhig dagesessen hatte, zeigt sich grössere Unruhe und Aufgeregtheit. Das Thier bewegt sich viel umher. Die Athmung ist rascher wie in den letzten Tagen und ungleichmässiger, 80 in der Minute.

In der Pause von 11 h. 35 m. bis 3 h. 15 m. wurden keine besonderen Veränderungen im Verhalten des Thieres wahrgenommen.

3 h. 30 m. Die Respiration, die inzwischen auf 48 in der Minute zurückgegangen ist, wird allmählich mühsam und angestrengt.

4 h. 16 m. Die Athmung ist fliegend geworden und behält diesen Charakter auch, nachdem das Kaninchen aus der Glocke entfernt ist. Es

streckt die Extremitäten von sich und liegt halb auf der Seite. Infolge einer plötzlichen Bewegung fällt das Thier ganz um und dabei von dem Tisch, auf den es gelegt war, herab. Es treten allgemeine Convulsionen auf. Die hinteren Extremitäten scheinen völlig gelähmt, aber auf Druck sehr schmerzhaft. Jeder Druck, auch jede andere Berührung löst einen allgemeinen Krampfanfall aus. Die Athmung wird immer langsamer und seltener, schnarchend und röchelnd, nimmt schliesslich den Charakter ausgesprochener Dyspnoe an und endigt um 4 h. 30 m. mit dem Tode des Thieres.

Die am folgenden Tage vorgenommene Section ergab, dass das Herz bei erweitertem linken Ventrikel schlaff und leer war. Es bestand Lungenödem, die Trachealschleimhaut zeigte stark injicirte Venen. Alle übrigen Organe waren normal.

Das Thier hatte im Ganzen 6 Stunden 10 Minuten Phosphorwasserstoff eingeathmet.

Versuch 4.

Ein grosser, starker Kaninchenbock wird Vormittags von 10 bis 1 h., Nachmittags von $^1/_2$4—6 h. unter der Glocke gehalten.

10 h. 15 m. Das Thier sitzt von Anfang an auf derselben Stelle, bewegt selten den Kopf, hält ihn sogar unmittelbar über die Oeffnung des den Phosphorwasserstoff zuleitenden Rohres, macht jedenfalls keine Fluchtbewegungen.

12 h. — m. Vorübergehend unruhiger geworden zittert das Thier am ganzen Leibe, es gähnt, ohne den Eindruck von Müdigkeit zu machen.

In der Pause bis zum Nachmittage hat sich das Kaninchen ganz wohl befunden, auch mit gutem Appetit gefressen.

3 h. 30 m. Nach kurzem Verweilen unter der Glocke sitzt das Thier mit leicht schwankender Bewegung da und lehnt sich an das eine der in das Glockeninnere hineinragenden Glasrohre an, als ob es umfallen wollte und einer Stütze bedürfte.

4 h. 5 m. Neben allgemeinem Zittern zeigen sich öfter Zuckungen in der Kaumusculatur. Die Athmung ist regelmässig. Das Thier frisst von dem in den Versuchsraum hineingelegten Futter.

5 h. 30 m. Das Thier macht einen schläfrigen, müden Eindruck.

6 h. — m. Es sitzt zusammengekauert auf derselben Stelle und macht einen sehr traurigen, kranken Eindruck. Zittern des ganzen Körpers, Zucken in den Kaumuskeln. Auch nach der Entfernung aus der Glocke bleibt das Aussehen des Thieres dasselbe. Es frisst nur mässig.

Während der folgenden Nacht hatte sich das Thier leidlich wieder erholt, auch wie gewöhnlich gefressen. Am 2. Tage brachte es nur $^1/_4$ Stunde unter der Glocke zu, erschien während dieser Zeit und noch etwa 1 Stunde lang nachher sehr müde.

An den folgenden beiden Tagen verblieb das Thier in seinem Stall, frass gut, schien sich ebenso zu befinden und biss sich mit den anderen Thieren herum.

Am 5. Tage wurde es wieder von 3—$^1/_2$4 h. unter die Glocke gebracht. Bei ruhiger, gleichmässiger Athmung, 50 in der Minute, sass es anfänglich still auf einem Flecke da.

3 h. 25 m. Das Thier schüttelt mit dem Kopfe, zwinkert mit den Augenlidern und macht Bewegungen, als ob es niessen wollte.

4 h. 15 m. Die Athmung ist an Zahl und Tiefe unverändert.

4 h. 30 m. Nach der Entfernung aus der Glocke wird reichlich Harn entleert. Derselbe ist frei von Eiweiss und Zucker. Das Thier erscheint sonst normal und frisst sofort.

Bis zum folgenden Tage war das Thier auffallend ruhig und still, frass auch nur wenig. Es wurde wiederum 1 1/2 Stunden lang der Wirkung des Phosphorwasserstoffs ausgesetzt. Während dieser Zeit sass es zusammengekauert unter leichtem Zittern und Schauern neben dem unberührt bleibenden Futter. Nur selten bewegt es einmal den Kopf, es macht einen durchaus trüben und müden Eindruck. Die Augen sind halb geschlossen. Auch nach Beendigung des Versuches behielt es das elende Aussehen, verweigerte auch die Nahrung.

Am folgenden Tage keine Veränderung gegen das Verhalten Tags zuvor. Während des wiederum 1 1/2 Stunden lang dauernden Aufenthaltes unter der Glocke wurde die Athmung oberflächlich und stieg auf 120 in der Minute. Nachher sass es sehr elend im Stall, frass wenig. Am folgenden Tage wurde es, nachdem es noch einmal 2 Stunden unter der Glocke verweilt, nach einer kurzen Abwesenheit des Beobachters todt vorgefunden, in opisthotonischer Haltung.

Die Section ergab umschriebene Blutergüsse in einzelnen Lungenlappen, die sich von aussen durch braunrothe Färbung markirten.

An den Durchschnittsflächen der nicht hämorrhagischen Partien liess sich reichlich schaumige Flüssigkeit auspressen. Die Trachealschleimhaut zeigte keinerlei Veränderungen, ebensowenig die übrigen Organe.

Im Ganzen hatte das Thier 12 Stunden unter der Glocke verweilt.

Bei einem dritten Kaninchen, das im Ganzen 6 Stunden lang unter der Glocke zubrachte, konnten wir an den beiden letzten Tagen die zunehmende Lähmung der hinteren Extremitäten wieder deutlich constatiren. Es ging ausserhalb der Glocke unter Dyspnoe und Opisthotonus zu Grunde. Bei der Section erschien der linke Ventrikel dilatirt und leer, die Lungen ödematös, stark hyperämisch, zum Theil hypostatisch, aber nirgends Hämorrhagien. Die Trachealschleimhaut enthielt besonders in ihrem unteren Theile deutlich blauroth injicirte Gefässe. Die übrigen Organe boten keine Abweichung vom normalen Aussehen.

Versuch 4a.

Um die Veränderungen kennen zu lernen, die sich ergeben konnten, wenn ein Kaninchen unausgesetzt in der Phosphorwasserstoffatmosphäre gelassen wurde, wurde ein mittelgrosses Thier um 2 h. 15 m. unter die Glocke gebracht. Um 9 h. trat die Agone ein, am anderen Morgen wurde es, auf der rechten Seite liegend, todt unter der Glocke vorgefunden.

Section: Das linke Herz gut contrahirt, der rechte Ventrikel weit und reichlich mit Blut gefüllt. Die linke Lunge sieht ganz normal hellroth aus, die Ränder zeigen Oedem und grosse Alveolen, der Luftgehalt durchweg normal. Die rechte Lunge ist in den oberen und vorderen

Abschnitten lufthaltig, hellrosa, an den Rändern ödematös. In den hinteren unteren Portionen ist das Gewebe blauroth, an den scharfen Rändern, zwischen Basis und Thorax, besteht Emphysem. Schnittfläche grauroth, wie Typhusmilz. Von diesen Stellen sinken kleine Stücke in absolutem Alkohol unter, in Wasser schwimmen sie. — Milz klein, Follikel sehr deutlich, geringer Blutgehalt. Leber und Nieren relativ blass, sonst normal. Harnblase contrahirt, enthält wasserklaren Urin. Gehirn zeigt rechts etwas stärkere venöse Injection als links, sonst nichts Abnormes. — Mikroskopisch findet sich in der rechten Lunge Stauung, zum Theil Atelektase und Oedem, keine Pneumonie.

Versuch 4b.

In dieser Versuchsreihe wurden die Bedingungen so gestellt, dass die Thiere (Kaninchen) täglich nur ganz kurze Zeit unter der Glocke verweilten. Es gelang auf diese Weise die drei Versuchsthiere 23 Tage lang am Leben zu erhalten. Sie verblieben zunächst 12 Tage lang nur je 1/4 Stunde unter der Glocke, dann bis zum Ende des Versuches täglich 1/2 Stunde. Die Kaninchen sahen schliesslich alle elend aus, aber nicht so, als ob der Exitus nahe bevorstände. Derselbe trat bei allen dreien am selben Tage ein. Es war Vormittags frisches Phosphorcalcium in die Vorlage gebracht worden und am Nachmittage wurden sie todt im Stalle gefunden.

Section: 1. Grosses braunes Kaninchen. Geringer Erguss in der Brusthöhle. Rechtes Herz und linker Vorhof strotzend mit Blut gefüllt. Lunge sehr hyperämisch. Oberfläche marmorirt. Randemphysem. Leber normal. Niere etwas hyperämisch. Geringer Erguss in der Bauchhöhle. Blase contrahirt und leer.

2. Graues Kaninchen. Erguss im Herzbeutel, geringer Erguss in den Pleurahöhlen, rechtes Herz strotzend mit Blut gefüllt, linkes, besonders der Ventrikel, leer. In beiden Lungen am vorderen Rande und auf der ganzen Oberfläche des Unterlappens zerstreut Stellen ohne Luftgehalt. Trachealschleimhaut nach unten hin zunehmend hyperämisch. In der linken Niere subcapsuläre Hämorrhagie. Nieren etwas hyperämisch, Leber normal, Darmschleimhaut sehr hyperämisch. Blaseninhalt normal.

3. Ebensolches Thier. Geringes Exsudat in der Bauchhöhle. In dem linken Pleuraraum, sowie im Herzbeutel etwas Flüssigkeit. Untere und hintere Partien der Lungen dunkelroth und ziemlich derb, vordere Partien lufthaltig. Der linke Ventrikel leer, die übrigen Herzhöhlen strotzend mit Blut gefüllt. Trachealschleimhaut dunkelroth, die Röthung nimmt von oben nach unten hin zu. Leber und Nieren normal, Darmschleimhaut mässig geröthet, Harnblase normal.

Bei der mikroskopischen Untersuchung sämmtlicher 3 Nieren und Lebern wurde in keinem Falle parenchymatöse Entzündung und Fettmetamorphose gefunden.

Versuch 5.

Ein grosses starkes Meerschweinchen wurde zunächst 1 1/2 Stunden lang der Phosphorwasserstoffwirkung ausgesetzt, ohne irgend eine Aende-

rung in seinem Verhalten zu zeigen. Auch am folgenden Tage, an dem es dieselbe Zeit unter der Glocke aushalten musste, liess sich eine Abweichung von dem gewöhnlichen Verhalten des Thieres nicht feststellen. Am 3. Tage fing dagegen das Bild an sich zu verändern. Das Thier wurde um 3 h. 20 m. unter die Glocke gebracht und blieb bis 5 h. 10 m. unter derselben. Athmung regelmässig, 74 in der Minute. Entleerter Harn war frei von Zucker und Eiweiss.

3 h. 35 m. Leere Kaubewegungen.

4 h. 2 m. Das Thier gähnt und schauert, die Gesichtsmusculatur zuckt. Das linke Auge wird fast völlig geschlossen gehalten, das rechte unverändert.

4 h. 30 m. Nachdem das Meerschweinchen etwas gefressen, schläft es ein. Während des Schlafes schauert es am ganzen Leibe, die Gesichtsmusculatur zuckt. Die Athmung ist regelmässig.

4 h. 45 m. Im Schlafe fällt der Kopf zur Seite, das Thier erhebt ihn wieder und schläft dann weiter.

5 h. — m. Gleich nach dem Erwachen fangen die Kaubewegungen wieder an.

Am 4. Versuchstage machte das Thier einen kränklichen Eindruck. Es hatte wenig gefressen. Von $1/2 5$ — $1/2 7$ h. brachte es unter der Glocke zu.

4 h. 35 m. Reichliche Harnentleerung. Der Harn ist frei von Eiweiss, reducirt Kupfer und Wismuth. Nachdem zunächst Kaubewegungen sich zeigten, sitzt dann das Thier mit geschlossenen Augen still da. Mehrmals schnappt es nach Luft. Die Gesichtsmusculatur zuckt. Weiterhin wiederholtes Gähnen.

5 h. 40 m. Das Thier wechselt nur, um Harn und Fäces zu entleeren, seine Stellung, sonst bleibt der Zustand derselbe.

Am 5. Tage kam es um 3 h. 15 m. unter die Glocke.

3 h. 15 m. Das Thier beginnt alsbald die Kaubewegungen wieder. Der Kopf zittert, die Gesichtsmusculatur zuckt, das Thier zittert und schauert über den ganzen Leib. Athemfrequenz 114 in der Minute.

4 h. 30 m. Das Thier macht einen sehr elenden Eindruck. Athemfrequenz 94 in der Minute.

4 h. 45 m. Das Thier wird unruhig, wechselt häufig die Stellung. Dabei bewegt es sich ungeschickt, um das fest ruhende Hintertheil sich drehend. Letzteres scheint gelähmt zu sein. Das Meerschweinchen liegt meist lang auf dem Boden, leise stöhnend.

5 h. 5 m. Athmung ungleichmässig, stossweise, 75 in der Minute.

5 h. 35 m. Athemfrequenz 65 in der Minute.

5 h. 50 m. Auf dem Boden hingestreckt und leise stöhnend wechselt das Thier fortwährend die Stellung und bewegt dabei den Hinterkörper auffallend schwerfällig. Din Athmung ist unregelmässig geworden, schnellen kurzen Athemzügen folgen langsamere, tiefere. — Abends um 8 h. 30 m. wurde das um 6 h. 15 m. aus der Glocke in den Stall gebrachte Thier todt gefunden.

Die am folgenden Morgen vorgenommene Section ergab: Ausgedehnte Hämorrhagien in beiden Lungen, so dass nur wenig normale

Partien noch übrig sind. Die Trachealschleimhaut zeigt keine Gefässinjection, ist wie alle anderen Organe gesund.

Das Thier hatte im Ganzen 10 Stunden Phosphorwasserstoff eingeathmet.

Ausser an diesem wurden die Wirkungsäusserungen des Phosphorwasserstoffs noch an 6 anderen Meerschweinchen beobachtet. Ich will mich indess darauf beschränken, von diesen nur die Sectionsbefunde und die Abschnitte aus den Protokollen hier aufzuführen, die ein besonderes Interesse bieten. Die vorgestellten Nummern entsprechen den Versuchszahlen der Dissertation.

6. Kleines, junges Meerschweinchen, 1 1/2 Stunden unter der Glocke. Am Abend tiefe, lange Inspirationen, flache, stossweise Exspiration. Hör- und fühlbares Rasseln in den Bronchien. Am anderen Morgen todt.

Section: Herz schlaff und leer. Lungen stark hyperämisch, hypostatisch, aus Durchschnitten reichlich schaumige Flüssigkeit entleerend. Trachealschleimhaut unverändert. Bauchorgane anämisch.

7. Ebensolches Thier. Dauer des Versuches 1 1/2 Stunden. Schliesslich schnelle, oberflächliche Respiration. Am folgenden Morgen todt.

Section: Am Herzen nichts Abnormes. Die beiden oberen Lungenlappen stark hyperämisch, infiltrirt und derb. Trachealschleimhaut blass.

10. Kleines, junges Meerschweinchen. Zunächst an 6 aufeinanderfolgenden Tagen je 10 Minuten, am 7. Vor- und Nachmittags je 10 Minuten, am 8. 1/2, am 9. 1 Stunde unter der Glocke, mithin 2 Stunden 50 Minuten in der Phosphorwasserstoffatmosphäre. Am 10. Tage todt im Stalle gefunden.

Section: Bauchorgane, besonders Leber und Nieren hyperämisch. Lungen in einzelnen Partien hyperämisch und hypostatisch, nirgends Blutergüsse. Trachealschleimhaut normal. Herz mit dunkelm, geronnenem Blut gefüllt, ebenso die grossen Venen.

11. 3 Monate alter Meerschweinbock. 3 Stunden 15 Minuten in den nämlichen Zeiträumen wie 10 unter der Glocke. Am 10. Tage todt gefunden.

Section: Fast alle Lungenlappen stark hyperämisch, mehrere fest und derb, hämorrhagisch infiltrirt. Trachealschleimhaut normal, ebenso das Herz. Leber braunroth, stark bluthaltig.

12. Kleines junges Meerschwein. In den vorigen Versuchen entsprechen den Zeiträumen im Ganzen 4 Stunden 35 Minuten unter der Glocke. Todt am 10. Tage, 1 Stunde nachdem es aus der Glocke entfernt war.

Section: Lungen von blassrother Farbe, mit einzelnen dunkelrothen, hyperämischen Stellen, ödematös. Im unteren Theile der Trachea reichlich röthlich-weisse schaumige Flüssigkeit, Schleimhaut normal. Leber und Nieren sehr blutreich.

13. Ebensolches Thier. Gleiche Art der Versuchsanordnung. Aufenthalt unter der Glocke 4 Stunden 5 Minuten. Tod am 10. Tage, 2 1/2 Stunden nach der Entfernung aus der Glocke.

Section: Lungen sehr blutreich. In den unteren Partien der Trachea röthliche, schaumige Flüssigkeit. Schleimhaut normal. Das dilatirte Herz enthält besonders rechts ebenso wie die grossen Venen reichlich dunkeles, nicht geronnenes Blut. Die übrigen Organe normal.

Wenn wir die Wirkungsweise des Phosphorwasserstoffs auf den Organismus des Warmblüters näher analysiren wollen, so erscheint zunächst charakteristisch die schwere Schädigung, die das Nervensystem, und zwar vor Allem die Nervencentren erfahren, wenn das Gas in den Körper hineingelangt. Die Somnolenz und der Eindruck allgemeiner Benommenheit des Sensoriums, den bei unseren Versuchen selbst die für die Projection derartiger Symptome bekanntlich wenig geeigneten Kaninchen deutlich zeigten, erinnern mich lebhaft an Versuche, die ich als Assistent von Binz mit ihm gemeinsam über die Wirkung von stark verdünntem Chlor oder Ozon anstellen und beobachten durfte. Allerdings ist bisher für den Phosphorwasserstoff eine narkotische Wirkung nur durch unsere Versuche festgestellt. Eulenberg und Dybkowsky geben nichts darüber an, Briliant sah nur kurz vor dem Tode das Bewusstsein schwinden, wobei es sich immer noch fragt, wieviel davon auf Kohlensäureintoxication zurückzuführen gewesen ist. Der Grund dieser Verschiedenheit liegt in der Versuchsanordnung. Während, wie schon eingangs dieses Aufsatzes erwähnt wurde, die Einzelversuche der drei genannten Forscher ziemlich rasch sich abspielten, wurde bei uns die Wirkung des giftigen Gases auf einen wesentlich längeren Zeitraum hinausgedehnt, dadurch wurde aber das Wirkungsbild in seinen Einzelheiten wesentlich klarer und durchsichtiger. Wir konnten so das langsame Ergriffenwerden der einzelnen Organe mit aller Ruhe studiren, ohne dass Erstickungsanfälle oder eine zu jähe Action des Phosphorwasserstoffs die feineren Details verwischten. Ebenso wie es nie gelingen wird, die narkotisirende Wirkung von Chlor, Jod, Brom oder Fluor durch brüskes Zuleiten der Gase und Dämpfe zur Wahrnehmung zu bringen, so ist es auch beim Phosphorwasserstoff der Fall. Der Versuch muss so geleitet werden, dass alle anderen Organe ausser dem doch schliesslich am feinsten reagirenden Nervensystem möglichst lange geschont bleiben, und dass auch die Beeinflussung der Nervencentren einen möglichst allmählichen, mehr schleichenden Charakter beibehält.

Es ist eine nicht uninteressante Thatsache, dass auch für den reinen Phosphor eine unmittelbare Wirkung auf das Gehirn bekannt

ist. Bei Kaninchen haben schon Munk und Leyden[1]) eine narkotisirende Wirkung des Phosphors beobachtet. Aber auch beim Menschen ist sie gesehen worden, und es besteht hierin eine weitere Analogie zwischen Phosphor und Arsen, für welch letzteres bekanntlich auch in der Literatur Fälle aufgeführt sind, bei denen der Tod unter ausschliesslichen Gehirnsymptomen eintrat.[2])

Abgesehen von dem von Orfila[3]) berichteten Fall, wo es nach Phosphorvergiftung zu Delirien und ausgesprochener Psychose kam, den ich indess hier nur mehr nebenher anführen will wegen der Schwere der begleitenden Umstände, erscheint in besonderer Weise für die vorliegende Frage instructiv die nachfolgende Mittheilung von Hammer[4]):

Eine 46jährige Frau nahm Vormittags um 9 h. die Köpfchen von 38 Päckchen Zündhölzchen mit Wasser ein. Um 2½ h. kam sie in ärztliche Behandlung; energische Magenausspülung, die ausgespülte Flüssigkeit roch stark nach Phosphor. Gleichwohl entwickelte sich bald Sopor mit convulsivischen Attacken, 9 Stunden nach der Vergiftung trat der Tod ein.

Den zweiten Angriffspunkt für den Phosphorwasserstoff bildet das Rückenmark. Die bei unseren Versuchen beobachtete eigenthümliche Haltung der Thiere, das Hin- und Herschwanken, die Lähmung des Hintertheiles, die schliessliche Unmöglichkeit, nach dem Zusammenbrechen wieder hoch zu kommen, erklären sich einfach aus der Einwirkung auf das Rückenmark selbst. Wir finden über diese Beziehung des Phosphorwasserstoffs andeutungsweise Einiges bei Briliant, ausdrücklich betont wird sie zu wiederholten Malen von Eulenberg. Beiden ist die grosse Aehnlichkeit in der Wirkung zwischen Phosphorwasserstoff und reinem Phosphor aufgefallen und sie sprechen sich darüber ausdrücklich aus. Dass neben den motorischen Centren auch die sensiblen nicht intact bleiben, wenn sie unter dem Einfluss des Phosphorwasserstoffs sich befinden, zeigt die von uns beobachtete, unter Umständen bis zu Krampfanfällen sich steigernde Hyperästhesie (Vers. 1 u. 3). Sie äussert sich noch dann, wenn die Lähmung der Extremitäten schon so weit fortgeschritten ist, dass die Thiere sich nicht mehr aufrecht halten können. Dybkowsky sah bei seinen Versuchen gleichfalls Reflexbewegungen nach Berührung der Haut.

1) Die acute Phosphorvergiftung. Berlin 1865.
2) Vgl. Virchow's Handb. d. spec. Pathol. u. Therap. 1855. II. Bd. 1. Abth. S. 262.
3) a. a. O. I. Bd. S. 45.
4) Prager med. Wochenschr. 1889. Nr. 8.

Das Verhalten des zu unseren Versuchen benutzten Hundes lässt darauf schliessen, dass ausser den angeführten auch Störungen in den Centren des Sexualapparates sich entwickelt hatten, vielleicht auch in denen der die Blasenmusculatur versorgenden Nerven. Lewin[1]) ist allerdings der Ansicht, dass dem Phosphor eine Wirkung auf die Geschlechtsfunctionen mit Unrecht zugeschrieben werde, obwohl er selbst 2 Fälle mittheilt, bei denen im Verlauf einer Phosphorvergiftung erotische Erscheinungen beobachtet wurden. Eulenberg giebt dagegen eine Beziehung zwischen Phosphor und den betreffenden Provinzen des Rückenmarks ausdrücklich zu, und therapeutisch hat man den Phosphor wiederholt bei sexuellen Schwächezuständen angewandt, so z. B. bei der schweren Form von Impotenz, die sich durch chronische Vergiftung mit Schwefelkohlenstoff bei bestimmten Industriezweigen entwickelt.

Wiederholt sahen wir bei unseren Versuchsthieren Schauern und Zittern des ganzen Körpers, wie im Frost, auftreten, trotzdem sie vor Luftzug und anderen abkühlenden Einflüssen geschützt unter der Glocke sassen. Dybkowsky und Briliant haben über diese Erscheinung nichts mitgetheilt, Eulenberg dagegen beobachtete das Zittern bei einer Katze, die er mit Phosphorwasserstoff behandelte, und führt gleichzeitig die Selbstbeobachtung von Hünefeld an, der mit der genannten Verbindung experimentirend wiederholt ein eigenartiges Kältegefühl an sich wahrnahm. Ein drückender Schmerz zog sich nach der Wirbelsäule in der Gegend des Zwerchfells herum, blieb dort, besonders die Inspiration beschränkend, stehen und verbreitete das Gefühl das Kühle von dieser Stelle aus, so dass ein leises Frösteln eintrat.

Was endlich die Brechbewegungen und das wirklich eingetretene Erbrechen bei unseren Thieren anbelangt, so scheint es kaum zweifelhaft, dass sie als von centraler Reizwirkung herstammend anzusehen sind. Von der nach Aufnahme von reinem Phosphor in Substanz in erster Linie zu berücksichtigenden unmittelbaren Wirkung auf die Magenschleimhaut muss bei unseren Versuchen abgesehen werden. Denn wir konnten in keinem einzigen Falle irgend welche ätzende Wirkung des Phosphorwasserstoffs feststellen, ebensowenig wie Diejenigen, die vor uns mit dieser Verbindung sich beschäftigt haben. Den besten Beweis für das gänzliche Fehlen derselben liefern unsere Sectionsprotokolle über das Verhalten der obersten Partien der Respirationswege, die zunächst mit dem Phosphorwasserstoff in

1) Virchow's Archiv. 1861. 21. Bd. S. 549.

Berührung kamen. Wenn aber der Phosphorwasserstoff nach seiner Resorption eine so typische Nervenwirkung entfaltet und sich in allen Einzelheiten dem reinen Phosphor so ähnlich verhält, wie ich es bisher darzuthun versuchte, so ist auch der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass bei der Wirkung des reinen Phosphors hinsichtlich des Erbrechens neben der Störung, die er im Befinden der Magenschleimhaut hervorruft, auch eine weitere centrale Action desselben in Betracht zu ziehen ist. Es würde darnach das Erbrechen bei einer Phosphorvergiftung einen doppelten Grund haben und anzusehen sein als eine Reflexwirkung, ausgehend von den Veränderungen in der Magenwand und von dem durch das phosphorhaltige Blut am Brechcentrum gesetzten Erregungszustand.

Bei keinem unserer Versuche haben wir auch nur die geringste Andeutung dafür erhalten, dass eine tiefergehende Zerstörung der Elemente des Blutes durch Phosphorwasserstoff mit in Frage kam. Wir haben speciell zur Klärung dieser Angelegenheit ein Kaninchen so lange unausgesetzt in der Phosphorwasserstoffatmosphäre gehalten, bis es verendete, d. h. über 7 Stunden lang. Bei der Section fand sich der Blaseninhalt völlig klar und von durchaus normaler Farbe, und auch das aus den grösseren Gefässen gewonnene Blut wich in nichts von dem gewöhnlichen Erstickungsblute ab. Es deckt sich dieser Befund mit den Angaben Koschlakoff's[1]), zumal der, dass defibrinirtes, nicht verdünntes Blut der Wirkung des Phosphorwasserstoffs lange widersteht.

Wie unsere Protokolle ausweisen, ist es uns auch dann nicht gelungen, tiefer gehende Gewebsveränderungen der im Abdomen gelegenen drüsigen Organe hervorzurufen, wenn wir den Versuch so leiteten, dass die Thiere täglich nur ganz kurze Zeite in der Phosphorwasserstoffatmosphäre sich befanden. Wir hatten gehofft, auf diese Weise für die Genese einer deutlichen fettigen Metamorphose in der Leber z. B. Zeit zu gewinnen. Ueber das Anfangsstadium der Gewebsreizung, die Hyperämie, sind wir aber, mit geringen Ausnahmen, nicht herausgekommen. Bei den Sectionen unserer Versuchsthiere sind, wie ein Blick auf die Protokolle lehrt, hinsichtlich des Blutgehaltes der abdominellen Organe, zumal aber auch hinsichtlich der Füllung der abdominellen Gefässe die verschiedensten Resultate erhalten worden. Dass von einer primären Lähmung der Gefässe allewege nicht die Rede sein konnte und die Hyperämie der Leber und der Nieren von der specifischen Wirkung des resor-

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 404.

birten Giftes auf das Parenchym dieser Organe abhängig war, zeigen die Versuche in ihrer Gesammtheit deutlich. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung der Versuch 4a. Herr College Grawitz, der die grosse Freundlichkeit hatte, bei diesem, sowie den meisten anderen Versuchen die Section vorzunehmen, constatirte mit mir die in keinerlei Weise von der Norm abweichende Blutfüllung des abdominellen Gefässsystems.

Ausnahmslos haben wir bei unseren Thieren nach dem Tode Veränderungen an den Lungen vorgefunden. Von der einfachen Hyperämie mit Lungenödem beginnend kann die fortgesetzte Einathmung von Phosphorwasserstoffgas mehr oder weniger ausgedehnte Blutergüsse in das Lungengewebe hinein auftreten, ja selbst, wie bei dem Hunde in Versuch 2, die Anzeichen beginnender Pneumonie deutlich werden lassen. — In dieser Beziehung besteht zwischen dem Verhalten des Phosphorwasserstoffs zum reinen Phosphor eine Aehnlichkeit, wie sie kaum schärfer ausgesprochen sein kann. Munk und Leyden haben die von ihnen mit Phosphor an Thieren hervorgerufenen Lungenveränderungen kurz zusammengefasst in den Worten [1]: „Die Veränderungen bestanden in Ekchymosen der Pleura und blutigen Suffusionen, welche tief in das Lungengewebe eindrangen und demselben eine derbere Beschaffenheit gaben, so dass sie zuweilen hämorrhagischen Infarcten ähnlich sahen. Emboli konnten in den Stämmen der Pulmonararterie nicht gefunden werden."

Fragen wir uns nach dem Grunde dieser so deutlich vorhandenen Wirkung des Phosphorwasserstoffs auf das Lungengewebe, so ist zunächst, wie schon oben gesagt, von jeglicher unmittelbaren, rein äusseren Aetzwirkung des Gases abzusehen. Die Veränderungen, welche durch das Gas in den Lungen unserer Thiere, zumal der daraufhin besonders eingehend untersuchten Kaninchen hervorgebracht wurden, beruhten, wie die mikroskopische Untersuchung auswies, in einer ausserordentlich starken Anhäufung von Blut in den Capillaren, demnächst in der Anfüllung zahlreicher Alveolen mit einem eiweissreichen, flüssigen Exsudat, einem starken Oedem im peribronchialen Bindegewebe und endlich in Blutungen, welche sich mikroskopisch hier und da neben dem eiweissreichen Oedem nachweisen lassen.

Weitere Folgezustände, welche sich an diese Primärstörungen anschliessen, sollen hier unberücksichtigt bleiben, da dieselben von speciell histologischem Interesse sind und ohne Beigabe von Zeich-

---

1) a. a. O. S. 72.

nungen kaum verständlich gemacht werden können. Herr College Grawitz, dem ich den Bericht über den mikroskopischen Befund der Lungen verdanke, wird über die histologischen Fragen, die sich an denselben anknüpfen, seiner Zeit noch besondere Mittheilungen machen. Es sei nur das Eine hier hervorgehoben, dass die genaue Untersuchung zahlreicher Präparate — sowohl frischer, als auch in Alkohol oder Müller'scher Flüssigkeit gehärteter — nichts von jenen hyalinen Thrombosen der kleinen Gefässe ergeben hat, welche in neuerer Zeit bei Verbrennungsversuchen und als Folgezustand mancher Vergiftungen bei Kaninchen beschrieben worden sind. Wir haben anfänglich geglaubt, dass sich die zunehmende Hyperämie und der Austritt eines gelblich gefärbten, eiweisshaltigen — beim Kochen und in absolutem Alkohol einen feinkörnigen Niederschlag in den Alveolen liefernden — Oedems durch die mangelhafte Triebkraft des Herzens allein erklären lassen dürfte. Es ist bereits von Briliant der Nachweis erbracht worden, dass bei Einathmung von Phosphorwasserstoff Pulszahl und Blutdruck abnehmen. Dass eine solche Herzschwäche, durch Phosphorwasserstoff bedingt, nicht auch gleichzeitig von fettiger Metamorphose des Herzmuskels begleitet zu sein braucht, dafür sprechen die Beobachtungen von Munk und Leyden, die nach Phosphorvergiftung deutliche Veränderungen an den Lungen bei normalem Zustand des Herzmuskels vorfanden.[1]) Auch könnte weiterhin der von uns beobachtete Umstand für die vorliegende Frage maassgebend sein, dass alle Mal die abhängigen Partien der Lungen am stärksten betroffen waren. So fand sich z. B. nach ganz acuter Vergiftung bei einem Thiere vorwiegend die rechte Lunge verändert, und es konnte festgestellt werden, dass das Kaninchen die letzten Stunden hindurch auf der rechten Seite gelegen hatte.

Trotzdem muss es sehr zweifelhaft erscheinen, dass eine rein passive Stauung des Blutes so umfänglichen Austritt von Blutbestandtheilen in die Alveolen und das Bindegewebe der Lungen hinein hätte bedingen können. Man müsste alsdann doch annehmen, dass das Gift vorwiegend den linken Ventrikel gelähmt hätte, dass dagegen die rechte Herzkammer das Blut unter relativ hohem Druck in die Lungen getrieben hätte. Das Oedem aber, welches in solchen Fällen, z. B. in der Agone eintritt, pflegt eine klare, schaumige, wässrige Flüssigkeit in die Lungenbläschen abzusetzen, während in unseren Fällen ein eiweissreiches, mit Blut oder Blutfarbstoff gemischtes Exsudat vorliegt, das füglich nicht anders als durch einen

1) a. a. O. Versuch IV. S. 27 u. 28; Versuch XV. S. 34; Versuch XVII. S. 38.

entzündlichen Process erklärt werden kann, d. h. unter der Annahme einer mittelbaren irritirenden Wirkung des vom Blut aufgenommenen Gases auf das Lungengewebe. Es würde sich also, des Vergleiches wegen, hier um dieselbe Sache handeln, die wir nach subcutaner Arsenvergiftung am Magen zu sehen bekommen. Auch da ist es keine Aetzwirkung, die als Grund für die pathologischen Veränderungen an der Magenschleimhaut angesprochen werden kann. Es ist die „organische" Wirkung des Arsens hier, wie des Phosphors bei unseren Versuchen, welche die typische Veränderung in der Structur und dem Verhalten des von dem Gifte getroffenen Organes hervorruft.

Es sind die Versuche über die Einwirkung des Phosphorwasserstoffes auf das Lungengewebe nocht nicht als abgeschlossen zu betrachten, jedoch hoffe ich, in einiger Zeit gerade zur Lösung dieser Frage noch weitere Beiträge liefern zu können. Das aber erscheint mir nach Allem, was die bisherigen Untersuchungen über Phosphorwasserstoffwirkung gezeitigt haben, zweifellos, dass es der Phosphorcomponent ist, der die verschiedenen Wirkungsbilder zu Stande kommen lässt. Die eingangs dieses Aufsatzes angeführte Anschauung Orfila's, dass die Wasserstoffverbindung auf den thierischen Organismus ebenso wie sehr fein zertheilter Phosphor wirkt, ist mithin im Wesentlichen richtig.

XVIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

84. Ueber das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus.

Von

Dr. E. Tauber.

Unter allen jetzt bekannten und therapeutisch angewandten Substanzen hat keine eine solche Bedeutung gewonnen, wie das Morphin, welches als das werthvollste Medicament gegen zahllose schmerzhafte Leiden sich bewährt, und als Gift — gleich seiner Muttersubstanz, dem Opium — die grösste Rolle unter den vegetabilischen Stoffen spielt, welche zu absichtlichen und unabsichtlichen Intoxicationen führten.

Auch aus einem anderen Gesichtspunkte verdient das Morphin das grösste Interesse, nämlich als das überhaupt zuerst bekannt gewordene Alkaloid. — Infolge der so wichtigen Entdeckung des Morphins durch Sertürner und der alsbald erkannten auffallenden Eigenschaften, die sich als Wirkungen des Opiums in potenzirtem Grade äusserten, zog man in Betracht, dass ebenso in anderen stark wirkenden Pflanzenextracten Stoffe enthalten sein können, die gewissermaassen als die Substrate der specifischen Eigenschaften der betreffenden Pflanzen aufzufassen wären.

In der That wurde auch noch in demselben Jahre (1817) mit dem Morphin ein zweites Alkaloid aus dem Opium, das Narkotin, von Robiquet zuerst rein dargestellt; es brachte dann fast jedes folgende Jahr neue Entdeckungen von Pflanzenbasen, so dass nach etwa 10—15 Jahren schon eine ganze Reihe der allerwichtigsten von den jetzt bekannten Alkaloiden aufgefunden und untersucht worden war.

Nachdem die schon von Sertürner an sich selbst, sowie an anderen gesunden Personen beobachtete narkotische Wirkung dieses neuen Alkaloids durch die von Magendie, Orfila u. A. an Thieren angestellten Versuche bestätigt wurde, fand sogleich das Morphin

; umfangreichste therapeutische Verwendung und wurde es bald meingut aller Aerzte, innerhalb und ausserhalb Frankreichs.

Schon nach wenigen Jahren, im Jahre 1823, wurde die Aufrksamkeit der Toxikologen auf das Morphin gelenkt, durch den kannten Process in Paris gegen Dr. Castaing, den ersten Giftörder, der sich eines Pflanzenalkaloids bediente.

Dr. Castaing, ein 27jähriger Arzt, früherer Schüler Orfila's, irde trotz Mangels eines chemischen Nachweises von Gift in der iche zum Tode verurtheilt und am 27. November 1823 hingerichtet.

Die Anklage war wegen Vergiftung mittelst essigsauren Morins gestellt worden; — die Obduction ergab als hauptsächlichste scheinungen: Congestion der Gehirngefässe mit serösem Erguss rischen den Hirnhäuten.

Der Mageninhalt wurde von Vauquelin und Barruel untercht, dieselben konnten aber keine Spur eines Giftes entdecken.

Das Gutachten der hervorragendsten Gerichtsärzte Frankreichs, n Orfila, Magendie, Vauquelin und Laennec, lautete geeinsam in Bezug auf eine Vergiftung, dahin, dass die Abwesenheit n Gift in der Leiche vom Erbrechen, der Resorption und der hwierigkeit, das Morphinsalz zu entdecken, hergerührt haben könnte.

Es war somit durch diesen concreten Fall die Anforderung an e Toxikologie, resp. an die forensische Chemie herangetreten, Meoden aufzufinden, welche den Nachweis der Pflanzenalkaloide, von nen nach der Entdeckung des Morphins sehr bald eine grosse nzahl der wichtigsten aufgefunden wurde —, in den Organen, Geeben, Flüssigkeiten u. s. w. des thierischen Organismus ermöglichen.

Die ersten Versuche, welche, anschliessend an den Castainghen Process, in Bezug auf den chemischen Nachweis des dem hierkörper einverleibten Morphins angestellt wurden, rühren von rfila[1]) her.

Derselbe berichtet darüber, dass er in der Sitzung der kgl. Academie der Medicin zu Paris vom Januar 1824 angekündigt habe: es i ihm gelungen, in einer Mischung aus 1 Gran essigsaurem Morphin it 4 Unzen Blut oder Urin von Hunden dieses Salz in den beiden lüssigkeiten nachzuweisen; dagegen wäre es ihm nicht möglich geesen, die Gegenwart desselben Giftes im Blute dreier Hunde zu itdecken, die 12, 15—18 Gran davon genommen hatten, während er im Urin des einen dieser Thiere gefunden hatte.

1) Allgem. Toxikologie, übers. von Kühn. II. Bd. 1830. S. 46.

Zum Nachweis des Morphins bediente sich Orfila der Salpetersäure, welche eine rothe, und des Eisenchlorids, welches eine blaue Färbung mit Morphium hervorruft.[1])

Aus seinen zahlreichen an Hunden angestellten[2]) Versuchen mit Morphin (essigsaurem), sowie mit wässrigem Opiumextract, welche Substanzen er theils intern, theils subcutan auf die innere Schenkelfläche applicirte, gelangte Orfila zu dem Ergebniss, dass das Morphin gleich anderen von ihm geprüften Giften im Blute und anderen Secretionsflüssigkeiten nur zu einer bestimmten Zeit der Vergiftung vorhanden sei, während es sich zu einer anderen Zeit nicht mehr daselbst vorfände.

Zur Unterstützung seiner Behauptung weist er auf die Untersuchungen von Lassaigne hin, dessen Methode zur Isolirung des Morphins aus thierischen Substraten Orfila auch benutzt hatte.

Nach der Lassaigne'schen Methode[3]), welche unter allen früheren die am meisten angewandte war —, wird die zu untersuchende Substanz, falls sie flüssig, nach der Filtration vorsichtig zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Alkohol behandelt, worin sich das Morphinsalz und Fett lösen, die animalischen Substanzen ungelöst zurückbleiben. Nach dem Filtriren wird abermals verdampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen, um die Fette zu entfernen. Diese wässrige Lösung wird nach der Filtration der freiwilligen Verdunstung überlassen, bis man Krystalle erhält. — Ist die zu untersuchende Substanz fest, so wird sie nach der Zerkleinerung mit Wasser gekocht und dann auf die gleiche Weise mit dieser Lösung wie oben verfahren. — Vermittelst dieses Verfahrens soll man das (essigsaure) Morphin im Magen und den Dünndärmen, sowie in den kurz nach der Beibringung dieses Giftes erbrochenen Massen entdecken können. — Lassaigne fügt aber noch selbst hinzu, falls man auf die eben beschriebene Art das Morphin nicht rein erhalten könne, solle man die alkoholische Lösung zur Extractconsistenz verdampfen, den Rückstand in Wasser lösen und basisch-essigsaures Bleioxyd hinzusetzen, um die färbenden Substanzen niederzuschlagen; die vom Bleiniederschlag abfiltrirte, entfärbte Flüssigkeit vom überschüssigen Blei durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas befreien, zur Entfernung dieses Gases erhitzen und (falls noch gefärbt) durch Thierkohle filtriren. Schliesslich soll diese Flüssigkeit, um eine

1) Journ. de Chimie médicale. Abhandlung von Robiquet. 1824.

2) An einer Stelle erwähnt Orfila gelegentlich, „dass er mehr als 3000 Versuche an Hunden gemacht habe".

3) Journ. de Pharmacié. Avril 1824. Mémoire de M. Lassaigne.

erneute Färbung zu vermeiden, unter dem Recipienten der Luftpumpe über Schwefelsäure verdunstet werden. — Ohne diese Vorsicht, heisst es, wäre es schwer, eines der wesentlichen Merkmale des Morphins, die rothe Färbung durch Salpetersäure, zu erkennen.

Bei seinen Versuchen konnte Lassaigne auf diese Weise Morphin in dem Magen einer Katze, welche durch 5 Gran dieses Alkaloids vergiftet wurde, nachweisen, dagegen nicht im Darm, dem Herzen und im Blute. In den erbrochenen Massen konnte das Morphin öfter nachgewiesen werden. — Die Versuche, auf welche Orfila hingewiesen, waren angestellt an einem Hunde, dem 12 Stunden nach der Injection von 36 Gran Morph. acet. in die Cruralvene durch Aderlass Blut entnommen war; ebenso an einem Pferde, welchem 30 Gran desselben Salzes in die Jugularvene injicirt und 5/4 Stunden darauf das Blut entzogen worden war; in beiden Fällen erhielt Lassaigne negative Resultate. Dagegen konnte er unter gleichen Verhältnissen, als die Blutentziehung schon 10 Minuten nach der Injection vollzogen wurde, Spuren von Morphin mittelst Salpetersäure im Blute entdecken.

Aus diesen Ergebnissen, verglichen mit denen, die er erhalten, wenn er Mischungen von Blut und Morphin nach seiner Methode untersuchte, zog Lassaigne den Schluss, „dass das Mophin in dem Blute entweder sehr schnell zersetzt oder rasch aus demselben ausgeschieden werde". — Nach ihm sei es vergeblich, nach einer Morphinvergiftung dieses Gift im Blute auffinden zu wollen.

Eine sehr verbreitete, eine Zeit lang fast ausschliesslich angewandte Methode zum Nachweis der Alkaloide ist die von Stass[1]). — Dieselbe beruht aber darauf, dass die Alkaloide aus alkalischen Lösungen mit Aether ausgeschüttelt und aus diesem entweder verdunstet oder durch Ausschütteln mit saurem Wasser wieder gewonnen werden. Sie eignet sich daher für den Nachweis sehr vieler anderer organischer Basen, nicht aber zur Auffindung des Morphins, welches in Aether fast unlöslich ist. — Hingegen sind alle späteren Methoden bis zur Gegenwart aus dem Stass'schen Verfahren hervorgegangen, und unterscheiden sich die einzelnen derselben nur durch das zum Ausschütteln der alkalischen Flüssigkeit verwandte Lösungsmittel. So wurden z. B. an Stelle des Aethers das Chloroform, der Essigäther und der Amylalkohol angewandt, von welchen Lösungsmitteln aber nur der letztere, der Amylalkohol, sich in Bezug auf das Morphin bewährt hatte.

---

1) Bullet. de l'Académie de Médecine de la Belgique. T. IX. p. 304. 1851.

Diese Modification des Stass'schen Verfahrens wurde zuerst von Uslar und Erdmann[1]) benutzt, nach welchen die freien Pflanzenbasen in reinem, besonders in heissem Amylalkohol leicht löslich sind und dieser Lösung selbst durch grosse Quantitäten Wasser nichts von dem Alkaloid entzogen werde, dagegen die salzartigen Verbindungen der Alkaloide vom Amylalkohol so gut wie gar nicht aufgenommen und daher diesem letzteren durch Schütteln mit angesäuertem Wasser vollständig entzogen werden können.

Mittelst dieses Verfahrens gelang es den genannten Autoren, das Morphin, wenn es mit grossen Mengen organischer Substanzen gemischt war, in einer Quantität von 0,064—0,005 g durch die Eisenchloridprobe vollkommen deutlich nachzuweisen, selbst in dem Fall, wenn diese Mischungen einige Tage gestanden und in denselben bereits Zersetzungen begonnen hatten.

Bei den Thierversuchen, welche von Erdmann allein angestellt wurden, konnte aus dem Magen und aus dem Darm eines Kaninchens, welches 0,3 g salzsauren Morphins erhalten hatte, das Morphin abgeschieden und durch die Erdmann'sche Reaction nachgewiesen werden. — In einem zweiten Versuch wurde der Harn eines Kaninchens, dem 0,2 g desselben Salzes gegeben, 2 Tage hindurch gesammelt und auf Morphin untersucht; es konnten nur Spuren durch die Erdmann'sche Reaction nachgewiesen werden. — In einem dritten Versuche endlich, in welchem ein Kaninchen 0,1 g salzsaures Morphin erhalten hatte und 3½ Stunden darauf durch Verbluten getödtet wurde, war in der grossen Quantität des aufgefangenen Blutes nur sehr wenig Morphin durch schwache Reaction erkennbar. In dem aus der vollen Harnblase entleerten Harn konnte keine Spur Morphin, ebensowenig im Gehirn und Rückenmark nachgewiesen werden. Der Magen und der Dünndarm gaben schwache Reaction, der übrige Darm eine stärkere.

Aus diesen Ergebnissen folgert Erdmann, dass das Morphin in dem Organismus eine Zersetzung erleidet.

Die Uslar-Erdmann'sche Methode — in Combination mit der Stass'schen — stellt die verbesserte Otto'sche Methode dar, nach welcher im Allgemeinen zur Ausschüttelung Aether und nur nachher zur Isolirung des Morphins und Narkotins warmer Amylalkohol verwendet wird.

Cloëtta[2]), welcher sich der Erdmann'schen Methode bediente, fand im Harn eines Patienten, der täglich 0,36—0,42 g Morph. ace-

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. CXVIII.—CXX. Bd.

2) Virchow's Archiv. 35. Bd. S. 369. 1866.

ticum nahm, gleichfalls keine Spur dieses Alkaloids, obwohl er, wie er anführt, ganz genau nach Vorschrift untersucht hatte. Er glaubt nicht an die Möglichkeit eines derartigen Nachweises, sondern an eine im Organismus stattfindende Zersetzung des Morphins.

Zu entgegengesetzten Resultaten gelangte Kauzmann[1]), trotzdem auch er die Uslar-Erdmann'sche Methode — nur in einzelnen Punkten von ihr abweichend — benutzt hatte.

Er bediente sich nämlich zur Extraction der verdächtigen Substanz nicht des mit Salzsäure, sondern des mit Schwefelsäure angesäuerten Wassers, weil die Salzsäure nach Dragendorff beim Erwärmen verändernd auf die in der Lösung enthaltenen Substanzen wirken könne; dann sei aber auch zu beachten, dass der im weiteren Verlauf sich bildende Salmiak in Amylalkohol nicht ganz unlöslich, — mit dem Alkaloid zugleich im Rückstande erhalten werde. — Eine andere Modification bestand darin, dass Kauzmann den auf die Erdmann'sche Weise gewonnenen Auszug nicht unmittelbar durch Ammoniak alkalisch machte und zur Trockne brachte, sondern denselben, nachdem er ihn auf dem Dampfbade auf ein geringeres Volumen eingeengt hatte (wobei die Säure zuvor durch Ammoniak bis zu schwach saurer Reaction abgestumpft werden müsse), mit dem 3—4fachen Volumen Alkohol versetzte und unter wiederholtem Umschütteln 24 Stunden lang stehen liess. Nach vorhergegangener Filtration wurde der Alkohol abdestillirt, die zurückgebliebene saure wässrige Lösung filtrirt und noch sauer mit Amylalkohol geschüttelt.

In Bezug auf das weitere Verfahren hat sich Kauzmann an die von Uslar und Erdmann gegebenen Vorschriften gehalten.

Aus seiner umfangreichen Arbeit, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, sei nur hervorgehoben, dass Kauzmann bei seinen zahlreichen, an Katzen, Hunden und Menschen angestellten Versuchen das Morphin immer mit grosser Deutlichkeit im Harn und einzelnen Organen nachweisen konnte, und zwar durch die Fröhde-sche und Husemann'sche Reaction. — Das Morphin in reinen Krystallen zu erhalten, um auf gewichtsanalytischem Wege bestimmen zu können, wie viel und welcher Procentgehalt des eingeführten Morphins im Harn wieder erscheint, war ihm nicht möglich. Selbst nach $5^1/_2$ g Morph. sulfur., die er innerhalb 7 Tagen einem Hunde gegeben, konnte er nur spärliche, unter dem Mikroskop erkennbare Krystalle des Morphins gewinnen, welche, wie er selbst angiebt, keinen bestimmten Typus zeigten.

1) Beiträge f. d. gerichtl.-chem. Nachweis d. Morphins und Narkotins im Urin, Flüssigkeiten und Geweben. Ing.-Diss. Dorpat 1868.

Durch die Resultate seiner Untersuchungen glaubt er sich zu dem Ausspruche berechtigt, dass die Chancen, einen Morphin-, resp. Opiumtod durch die chemische Analyse der Organe und Flüssigkeiten des betreffenden Cadavers zu constatiren, durchaus nicht so ungünstig wären, als bisher allgemein angenommen worden sei. Im Gegentheil möchte er behaupten, dass der Nachweis mit kaum geringerer Schärfe gelingt, als bei manchen Metallgiften, vorausgesetzt, dass man in der oben beschriebenen Weise verfahren sei. — Misserfolge könne er nur der angewandten Methode zur Last legen.

Was nun speciell die Lehre von der Ausscheidung des Morphins durch die Nieren, von dem Uebergang dieses Alkaloids in den Harn, betrifft, deren Hauptvertreter Kauzmann ist, so schreibt derselbe: „Der Uebergang des Morphins in den Harn ist eine schon durch die Erfahrungen Orfila's sehr wahrscheinlich gemachte und durch die Untersuchungen Bouchardat's, neben welchen auch diejenigen Lefort's, jedoch wie mir scheint mit Unrecht, angeführt werden, so gut wie bewiesene Thatsache, die trotzdem in jüngster Zeit von Erdmann in Zweifel gezogen und von Cloëtta geradezu in Abrede gestellt worden ist. — Die Misserfolge der beiden letztgenannten Autoren vermag ich nur durch die Mangelhaftigkeit der von ihnen in Anwendung gezogenen Reactionen (Erdmann'sche) zu erklären." — Ferner heisst es: „Dass aber für die Constatirung einer stattgehabten Morphinvergiftung gerade durch die Analyse des Harns dem Gerichtsarzt sehr werthvolle Beweismittel an die Hand gegeben werden können, dafür liefern meine Versuche den Beleg, indem mir der Morphiumnachweis in diesem Secret stets und mit grosser Präcision gelungen ist. — Namentlich auch für jene Fälle dürfte das Ergebniss der Harnuntersuchung von entscheidender Bedeutung sein, in welchen das Gift seine tödtliche Wirkung nicht vom Darmkanal, sondern von anderen Localitäten aus (Haut, Unterhautzellgewebe u. s. w.) entfaltet hat, sowie dort, wo nach Einführung des Alkaloids in den Magen die Vergiftung nicht tödtlich verlaufen ist. — Hier könnte (es sei denn, dass Erbrechen stattgefunden hat) ausser dem Harn nur noch allenfalls die Untersuchung der Fäces Aufschluss geben, welche jedoch mit mancherlei Inconvenienzen verknüpft ist."

„In den Versuchen, in welchen das Morphin subcutan applicirt worden war, konnte weder eine Ausscheidung desselben auf die Schleimhaut des Darmtracts constatirt werden, noch auch eine Ablagerung in der Leber, welche unter diesen Bedingungen offenbar

aus dem Grunde nicht zu Stande kommt, weil durch die Pfortader nur Spuren des Alkaloids dem genannten Organ zugeführt werden."

„Um so rascher und vollständiger erfolgt die Ausscheidung durch die Nieren, in deren Secret das Morphin mit aller Schärfe nachgewiesen wurde, ein Umstand, der um so mehr Berücksichtigung verdient, als die Abscheidung dieses Giftes aus dem Blute vielleicht nicht immer in befriedigender Weise gelingen dürfte." — Diese Lehre Kauzmann's von dem Schicksal des Morphins im Organismus hatte nun alle anderen Ansichten darüber verdrängt und war lange Zeit die allein herrschende, bis auch sie durch die zahlreichen neueren Untersuchungen wiederlegt worden ist.

So hatte z. B. E. Vogt[1]) den Harn eines Patienten, der seit Jahren täglich grosse Quantitäten einer Morphinlösung nahm und nebenbei subcutane Injectionen davon erhielt, nach der Otto-Dragendorff'schen Methode vergeblich auf Morphin untersucht, während er in den Fäces erhebliche Mengen dieses Alkaloids nachweisen konnte.

Zu einem gleichen Resultate gelangte Jaques[2]), welcher den Harn eines Kranken untersuchte, der 5 Jahre hindurch täglich 1,3 g Morphin in Lösung und ausserdem alle 2 Tage 2,0 g subcutan injicirt erhalten hatte. Bei der nach der Otto-Dragendorff'schen Methode mehrmals angestellten Analyse des Harns konnte er gar kein Morphin nachweisen; dagegen lieferten ihm die im Laufe von je 3 Tagen gesammelten Fäces eine grosse Quantität Morphin. — Ganz besonders erschüttert wurde die Kauzmann'sche Lehre durch die sorgfältig ausgeführten Untersuchungen von Landsberg[3]), welcher durch den Nachweis des einverleibten Morphins in Geweben und im Harn zum Verständniss des Einflusses gelangen wollte, den die Gewöhnung auf die Vertheilung und Ausscheidung dieses Giftes verübt.

Um sich vorerst zu überzeugen, ob und wie weit man überhaupt im Harn enthaltenes Morphin qualitativ nachzuweisen im Stande sei, stellte er eine Reihe von Versuchen nach der Uslar-Erdmannschen Methode an. — Hierbei fand er bald, dass das aus dem Harn zu erhaltende Quantum des Alkaloids ein sehr wechselndes und von sehr vielen Umständen, wie z. B. von längerem Ausschütteln mit Amylalkohol, von der Alkalescenz der wässrigen Lösung u. s. w. abhängiges sei; ferner dass das öftere Umarbeiten des Rückstandes,

1) Arch. f. Pharmacie. Juli 1875.
2) Essai sur la localisation des alcaloides dans le foie. Thèse Bruxelles. 1880.
3) Arch. f. d. ges. Physiologie. XXIII. Bd. S. 413ff. 1880.

um das Alkaloid möglichst von fremden Beimengungen, namentlich Harnstoff u. s. w. zu befreien, die Einbusse noch vergrösserte.

Nach mehreren vergeblichen Versuchen, diese Uebelstände zu vermeiden, kehrte er schliesslich wieder zu dem erstgenannten Verfahren zurück; allein er fand bei seinen Versuchen an lebenden Thieren, trotz der peinlichsten Sorgfalt und trotz des genauesten Befolgens aller von Kauzmann angegebenen Vorschriften und Cautelen in dem Harn von mit Morphin vergifteten Hunden keine Spur desselben wieder. — Seine Verwunderung war um so grösser, als Kauzmann angeblich sogar 1/6 Gran = 0,01 g Morphin im Harn eines Patienten nachgewiesen hatte. — Er wandte darauf ein anderes, ihm von Wislicenus empfohlenes Verfahren an, nach welchem der Harn mit Essigsäure (0,3 ccm : 50 ccm Harn) angesäuert, und nach dem Eindampfen in der gleichen Weise mit absolutem Alkohol und Amylalkohl weiter behandelt wird. — Auf diese Weise konnte Landsberg 50 Proc. des dem Harn zugesetzten Morphins wieder gewinnen. — Die jetzt an Hunden angestellten Versuche lieferten aber auch bei diesem Verfahren nur negative Resultate, mit Ausnahme eines einzigen, bei welchem es gelang, nach Einspritzung in die Jugularvene das Morphin im Harn nachzuweisen, was er aber der verabreichten grossen Dose (0,8 g) zuschrieb.

Aus den Ergebnissen von 10 Versuchen, bei welchen er das Morphin auf verschiedenen Wegen einverleibte, zieht Landsberg folgende Schlüsse:

1. „In den Magen eingeführtes Morphin wird zum Theil resorbirt, ein anderer theils erbrochen, theils unresorbirt durch den Darmkanal mit den Fäces ausgeschieden. Bei raschem Tode fand sich noch ein Theil im Magen.“

2. „Wird Morphin in das subcutane Gewebe eingespritzt, so gelangt es allmählich in die Blutbahn. Hier wird es zerlegt, entweder durch ein Ferment oder infolge der Alkalescenz des Blutes oder durch dessen Gase; nur die Zersetzungsproducte gelangen in den Harn, unzersetztes Morphin höchstens spurweise.“

3. Nach der directen Einführung des Morphins in die Blutbahn war dasselbe schon nach 3 Stunden nicht mehr nachzuweisen, einen Fall ausgenommen, in welchem die bedeutende Quantität von 0,8 g Morph. muriat. in die Jugularvene injicirt worden war, und dieses zwar nicht im Blute, wohl aber im Harn nachgewiesen worden ist. Eliassow[1]), welcher unter Jaffé's Leitung in Königsberg über

1) Zur Lehre vom Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Inaug.-Dissert. Königsberg 1882.

denselben Gegenstand arbeitete, bediente sich gleichfalls der Wislicenus'schen Methode, jedoch mit der Modification, dass nach Abscheidung der Amylalkoholauszüge aus der sauren Lösung die wässrige, alkalisch gemachte Flüssigkeit statt mit Amylalkohol mehrmals mit Essigäther ausgeschüttelt wurde.

Das Endergebniss seiner Untersuchungen war folgendes:

1. Nach Einverleibung grosser Dosen Morphin lässt sich dasselbe mit Sicherheit im Harn nachweisen. — 2. Nach kleineren Dosen (einigen Centi- bis Decigramm) gelingt es nicht, das Morphin unverändert im Harn zu finden; dafür erscheint im Harn eine Substanz (wahrscheinlich ein Umwandlungsproduct des Morphins), welche sich mit Fröhde's Reagens grünblau, mit concentrirter Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure ebenfalls grünblau, mit Schwefelsäure allein schmutzig braun färbt. — 3. Bei gleichzeitiger Herabsetzung der Oxydationsprocesse im Körper durch Chinin oder Curare gelingt es ebenfalls nicht, den Uebergang von kleinen Mengen Morphin im Harn nachzuweisen. — 4. Bei Verabfolgung von grossen Morphindosen konnte eine geringe Zunahme der gebundenen Schwefelsäure des Harns und 5. eine nicht unerhebliche Zunahme der Ammoniakausscheidung constatirt werden.

Es erschienen ihm jedoch diese Versuche noch nicht ausreichend, um die Bildung einer Morphinschwefelsäure und einer Ammoniakabspaltung von Morphin mit Sicherheit behaupten zu können.

Abgesehen von diesen beiden muthmaasslichen Umwandlungsproducten des Morphins hatte Eliassow zuerst auf die abweichende Fröhde'sche Reaction hingewiesen, welche der Harn nach Einverleibung von Morphin zeigt. Ausführlichere Mittheilungen über dieses abweichende Verhalten zwischen künstlichen Harn-Morphinlösungen und den Harnen nach Morphinzufuhr gegenüber Fröhde's Reagens sind kurze Zeit darauf von Burkart gemacht worden.

Burkart[1]), der auf seine im Jahre 1880 erschienene Monographie: „Die chronische Morphiumvergiftung", hinweist, in welcher er übereinstimmend mit den zur Zeit allgemein anerkannten Ergebnissen der Dragendorff-Kauzmann'schen Untersuchungen das Schicksal des Morphins im Organismus geschildert hatte, erklärt jetzt hierüber, dass er vor Abfassung der genannten Schrift sich fast ausschliesslich an künstliche Harn-Morphinmischungen gehalten und auf diese Weise zu höchst irrigen Anschauungen über die Ausscheidung des Morphins aus dem Körper gelangt sei.

1) Weitere Mittheilungen über chronische Morphinvergiftung. Bonn 1882.

Während er z. B. aus einer Mischung von 100 ccm Harn und 0,0036 g Morph. muriat. in dem nach der Dragendorff'schen Methode bearbeiteten Rückstande durch Fröhde's Reagens eine intensiv blauviolette Färbung erhielt, war das Ergebniss derjenigen Versuche, welche er unter sonst gleichen Bedingungen mit Harn von Morphinisten angestellt hatte, ein wesentlich verschiedenes: hier war es immer Rothviolett, um welches sich die Entscheidung der Frage nach dem positiven Ausfall der Fröhde'schen Reaction drehte. Ferner hatten von den 14 auf Morphin untersuchten Harnen 7 (also die Hälfte) die Fröhde'sche Reaction durchaus nicht gegeben; von den anderen 7 (positiven) konnte bei zweien durch wiederholte Reinigung des betreffenden Rückstandes (durch schwefelsäurehaltiges Wasser) die vorher beobachtete rothviolette Farbe durch Fröhde's Reagens nicht hervorgerufen werden.

Schliesslich sagt Burkart, dass er bei einer Vergleichung seiner Versuchsergebnisse mit denjenigen anderer Forscher nur den Beobachtungen beipflichten könne, nach welchen es nicht gelinge, im Harn Morphin nachzuweisen, obgleich derselbe von Personen stamme, welche gewohnheitsmässig ausserordentlich grosse Quantitäten dieses Giftes consumirten.

In ein wesentlich anderes Stadium gerieth die Frage über das Schicksal des Morphins im Organismus durch die Untersuchungen von Marmé[1]) in Göttingen, welcher im Gegensatz zu den neueren Ergebnissen von Landsberg, Eliassow und Burkart wieder für die Dragendorff-Kauzmann'sche Lehre entschieden eingetreten ist.

Marmé gelangte zu folgenden Resultaten:

„Im Harn gesunder und kranker Menschen lässt sich Morphin, wenn es in Dosen mindestens zu 0,1 g intern oder subcutan einverleibt wird, in der Regel mit Sicherheit nachweisen, vorausgesetzt, dass die Nierenfunction nicht alterirt ist. — Ebenso ist es für geübte Arbeiter durchaus nicht schwierig, das Alkaloid im Harn von Hunden, Katzen, Kaninchen, Ziegen, Tauben, Hühnern, Krähen wiederzufinden, wenn diese Thiere mindestens 0,01—0,015 g Morphin in Form von Hydrochlorid, Sulfat oder Acetat subcutan erhalten haben und — was unbedingt nothwendig ist — die Harnausscheidung trotz der Gefangenschaft regelmässig vor sich geht. — Nach subcu-

1) Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphinvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1883. Nr. 14.

taner Application grösserer Dosen gelingt es auch meistens, in den Harnentleerungen lebender oder in dem Darminhalt getödteter Thiere unzersetztes Morphin mittelst der etwas modificirten Dragendorff-schen Ausschüttelungsmethode durch die Reagentien von Fröhde-Buckingham, von Erdmann-Husemann und von Serullas-Lefort darzuthun. — Bisweilen fand Marmé aber statt dessen in den Darmdejectionen einen Körper, der durch Fröhde's Reagens nicht violett, sondern rein blau und dann grün u. s. w. gefärbt wurde. Dieselbe Substanz erhielt er aus Extracten der Lunge und Leber morphinisirter Hunde, wenn dieselben einige Zeit täglich grössere, nicht tödtliche Dosen einer Morphinsalzlösung in das Unterhautbindegewebe erhalten hatten. Bei acut tödtlicher Vergiftung wurde dagegen dieser Körper niemals gefunden, sondern stets — im Blute, in Leber, Lunge und Nieren, im Magen- und Darminhalt und meistens auch im Harn — unverändertes Morphin. — Jene bei tagelang protrahirter Morphinvergiftung in den genannten Organen, aber immer nur in geringer Menge aufgefundene Substanz stimmt in ihren Reactionen mit dem von Polstorff genauer untersuchten Oxydimorphin überein, welches sich aus Morphin, resp. dessen Hydrochlorid in alkalischer Lösung unter dem Einfluss des atmosphärischen Sauerstoffs sehr leicht bildet und daher bei chronischer Morphinvergiftung vor Allem im Kreislauf der Lungen die günstigsten Bedingungen zu seiner Bildung findet.

Das Morphin erscheint aber auch, wie viele andere Gifte, nach subcutaner Injection (besonders grösserer Dosen) im Magen und Darm, und sind deshalb Schlüsse aus der Untersuchung des Harns allein nicht maassgebend. — Bei chronischer Vergiftung geht das Alkaloid auch zum Theil unverändert in den Harn über, zum Theil wird es im Organismus zu Oxydimorphin oxydirt. Das immer nur allmählich sich bildende Oxydimorphin wird mit dem der Oxydation entgangenen Morphin meist in kurzer Zeit ausgeschieden und diese Elimination durch das Erbrechen und die Diarrhöen begünstigt.

Donath[1]), welcher auf das von Marmé gefundene Oxydimorphin Rücksicht genommen hatte, untersuchte zunächst, welches die geringsten Mengen von Morphin und Oxydimorphin sind, die im Harn mit unseren Reagentien überhaupt noch nachgewiesen werden können. Er fand, dass bei Zusatz von Morphin zu normalem Harn 0,2 g Morphinhydrat pro Liter, vom leichter nachweisbaren Oxydimorphin (für welches er den Namen Dehydromorphin vorschlägt)

1) Das Schicksal des Morphins im Organismus. Pflüger's Archiv. XXXVIII. Bd. S. 528—548. 1886.

dagegen 0,1 g pro Liter Harn als das Minimum zu betrachten sei. Der Nachweis gelingt jedoch nur nach der von Donath angegebenen Kaliumquecksilberjodidmethode, welche gleichzeitig auch für den Nachweis von Dehydromorphin anzuwenden sei. — Obwohl er nun mit seinem Verfahren wenigstens die angegebene minimale Menge des Morphins mit Sicherheit nachweisen konnte und sich auch hier die leichtere Abscheidung des Dehydromorphins bewährte, erhielt er selbst nach Dosen von 0,75 und 1,5 g subcutan injicirten Morphins keine Spur von Morphin oder Dehydromorphin aus dem Harn. Hierzu bemerkt Donath, dass in Anbetracht der ähnlichen chemischen Reactionen des Morphins und Dehydromorphins es wenig wahrscheinlich sei, dass in jenen Fällen, wo Morphin im Organismus nicht gefunden wurde, Dehydromorphin vorhanden gewesen und dies übersehen worden wäre.

Stolnikow[1]), welcher bei seinen Untersuchungen die Veränderungen des Morphins und der Morphinschwefelsäure im Organismus zu ermitteln suchte, hatte zunächst feststellen wollen, ob das Morphin, welches, nach den Literaturangaben zu schliessen, nicht regelmässig in den Harn übergeht, vielleicht in Gestalt von gepaarten Verbindungen, und zwar in erster Linie als Morphinschwefelsäure ausgeschieden wird.

Er gab einem Hunde mit dem Futter 2 g salzsaures Morphin, worauf nach 1/2 Stunde Erbrechen erfolgte. Der aufgesammelte Harn wurde in 2 Theile getheilt, von welchen der eine direct nach Dragendorff's Methode verarbeitet wurde, während der andere zuerst einige Stunden auf dem Wasserbade mit Salzsäure digerirt und dann in gleicher Weise auf Morphin untersucht worden war.

In beiden Fällen gelang es, aus den Extracten die Morphinreactionen zu erhalten, und zwar stärker und reichlicher aus dem zuvor mit Salzsäure behandelten Harn, als in der direct verarbeiteten Portion desselben, allein Morphinkrystalle konnten in keinem Falle erhalten werden.

Zwei andere Versuche, bei welchen auch je 2 g, aber subcutan gegeben wurden, lieferten ganz dasselbe Resultat.

Auf Grund dieser Versuche zieht Stolnikow den Schluss, dass das Morphin in geringen Quantitäten vom Harn abgeschieden werde, dass man aber diese Abscheidung nur vermittelst der Farbenreactionen constatiren könne; dasselbe in Krystallen zu erhalten, ist ihm nie gelungen.

Die mitgetheilten Versuche sprechen zugleich dafür, dass

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. VIII. Bd. S. 235 ff. 1884.

auch keine wesentliche Menge des Morphins als Aetherschwefelsäure in den Harn übergeht.

Obwohl nun die Stolnikow'schen Untersuchungen zu ihrem Hauptzwecke hatten, zu verfolgen, welche Aenderung der Charakter der Wirkung einer Substanz auf den Organismus erfährt, wenn man in ihr enthaltene Atomgruppen, welche die physiologische Wirkung der Substanz beeinflussen, bestimmten Veränderungen unterwirft, so gehören doch die im Verlaufe dieser Untersuchungen angestellten Versuche über die Veränderungen des Morphins, resp. der Morphinschwefelsäure im Organismus zu den exactesten, die über die letztere Frage unternommen worden sind. — Ebenso sind auch seine Ergebnisse in einer präciseren Form zum Ausdruck gelangt, als es von den meisten früheren Autoren geschehen, wie man aus der Vergleichung mit den Angaben derselben leicht ersehen kann.

Am bemerkenswerthesten unter den obigen Resultaten erscheint, dass nach Verabreichung von 2 g Morphinsalz in allen Versuchen doch wenigstens kleine Mengen von Morphin im Harn nachgewiesen werden konnten, während von der Morphinschwefelsäure, von der sich nach Zusatz zum Harn 94 Proc. wieder gewinnen liessen, weder nach Einverleibung von 2 g, noch selbst nach 4,9 g (entsprechend = 3,702 g reinen Morphins), auf einmal zugeführt, keine Spuren von Morphin oder Morphinschwefelsäure gefunden worden sind.

In Bezug auf die Ausscheidungsverhältnisse des einverleibten Morphins durch den Harn wäre schliesslich hier nur noch ein Ergebniss zu erwähnen, welches Stark[1]) gelegentlich seiner „Untersuchungen über die Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte“ angeführt hat. — Von einem Patienten, welcher täglich 3—4 g Morphin sich subcutan injicirte, wurde der Harn auf der medicinischen Klinik in Erlangen 10 Tage lang gesammelt und nach dem Eindampfen nach der Methode von Stass, Otto und Wislicenus auf Morphin untersucht. — Es fanden sich nach Prof. Fleischer, welcher diese Untersuchung ausgeführt hat, nur sehr geringe Mengen von Morphin, welche gerade noch die bekannten Reactionen deutlich ergaben, so dass nach ihm daraus hervorgeht, das Morphin werde entweder im thierischen Organismus vollständig zerstört, oder aber auf anderen Wegen (Fäces) aus dem Organismus eliminirt.

Die von Stark angestellten Thierversuche (ausser mit Atropin, Strychnin, Cyankalium) mit Morphin ergaben in sämmtlichen

1) Inaug.-Dissert. Erlangen 1887.

42 Versuchen (an Kaninchen), bei welchen Dosen von 0,01—0,5 g Morphin ansteigend subcutan injicirt wurden, keine Spuren von diesem Alkaloid im Harn.

Fassen wir aus den hier vorliegenden Literaturangaben über das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus die Gesammtergebnisse, welche bisher erhalten worden sind, zusammen, so finden wir zunächst in Bezug auf die Nachweisung des dem Körper einverleibten Morphins sich zwei Ansichten diametral gegenüberstehen: die eine, nach welcher das Morphin im Organismus eine Zersetzung erleidet und infolge dessen weder im Blute, noch in den einzelnen Organen oder im Harn nachgewiesen werden könne, die andere, dass das Morphin als solches unverändert mehr oder weniger vollständig durch den Harn ausgeschieden werde.

Ausserdem sind von einzelnen Autoren Angaben über Umwandlungsproducte des einverleibten Morphins gemacht worden. So hatte Eliassow eine geringe Zunahme der gebundenen Schwefelsäure, sowie eine nicht unerhebliche Zunahme der Ammoniakausscheidung im Harn nach Morphiumzufuhr nachgewiesen, woraus er aber die Bildung einer Morphinschwefelsäure und eine Ammoniakabspaltung vom Morphin nicht mit Bestimmtheit behaupten wollte. — Ferner hatte er, sowie Burkart mit Fröhde's Reagens eine von der Morphinreaction abweichende Farbenerscheinung in Morphinistenharnen constatirt, deren Beziehung zu einem bestimmten Umwandlungsproducte des Morphins allerdings auch noch nicht erwiesen ist.

Mit Bestimmtheit ist dagegen von Marmé die theilweise Umwandlung des Morphins zu Oxydimorphin innerhalb des Organismus behauptet worden. — Dieses Oxydimorphin erhielt er nach subcutaner Injection grösserer, noch nicht tödtlicher Dosen von Morphin in den Extracten der Lunge, Leber und bisweilen neben unzersetztem Morphin in den Darmdejectionen lebender oder im Darminhalt getödteter Thiere.

Vergleicht man nun aber die von Marmé beschriebene Reaction, durch welche er sein Oxydimorphin nachgewiesen hat, mit den einige Jahre später von Donath ausführlich geschilderten Reactionen des Oxydimorphins, so ergiebt sich eine auffallende Verschiedenheit zwischen diesen beiden Angaben. Während Marmé angiebt, dass er bisweilen statt des unzersetzten Morphins in den Darmdejectionen einen Körper gefunden habe, der durch molybdänhaltige Schwefelsäure nicht violett, sondern rein blau und dann grün u. s. w. gefärbt wurde, und dass dieser Körper in seinen Reactionen mit dem

von Polstorff genauer untersuchten Oxydimorphin übereinstimme, hat Donath (der, wie oben angegeben, eine specifische Reaction für Oxydimorphin, resp. nach ihm Dehydromorphin, gefunden) die Fröhde'sche Reaction für Morphin und Oxydimorphin als übereinstimmend nachgewiesen.

Um die entgegengesetzten Resultate hinsichtlich des Verhaltens des Morphins im Organismus erklären zu können, würde es am nächsten liegen, die zur Auffindung des Morphins im Harn angewandten Methoden dafür verantwortlich zu machen. Allein bei näherer Betrachtung derselben zeigt sich, dass sie, mit Ausnahme einiger älteren, noch mangelhaften Verfahren, im Wesentlichen nicht von einander abweichen.

Sieht man z. B. von der Dublanc'schen Anwendung der alkoholischen Galläpfeltinctur oder von dem von Bouchardat angewandten Jodkalium, diesem allgemeinen Reagens auf alle Alkaloide, oder von der von Lefort benutzten Reduction der jodsauren Salze durch Morphin ab, so lassen sich alle jetzt noch befolgten Methoden, trotzdem sie unter verschiedenen Namen angeführt sind, in Wirklichkeit doch auf ein Princip zurückführen, nämlich darauf, dass die zu untersuchende Substanz, also hier das Morphin, erst aus saurer Lösung behufs Reinigung von fremdartigen Körpern, dann aus alkalischer Lösung durch Schütteln mit Amylalkohol extrahirt und eventuell in verschiedener Weise noch weiter gereinigt wird.

Berücksichtigt man noch, dass von den zahlreichen Autoren mehrere genau eine und dieselbe Methode befolgt haben, so ist es einleuchtend, dass die verschiedenen Resultate nicht durch die Nachweisungsmethode des Morphins im Harn erklärt werden können.

Hingegen dürfte sich der Grund für diese Verschiedenheit in der Beantwortung derselben Frage, nach der An- oder Abwesenheit des Morphins im Harn, ergeben, wenn man sich die Angaben der einzelnen Autoren in der Literatur darüber genauer ansieht.

Mit geringen Ausnahmen haben alle Diejenigen, welche Morphin im Harn fanden, dasselbe nur in minimalen Mengen erhalten, da sie es nur durch die äusserst empfindlichen Reactionen nach Fröhde und Husemann nachweisen konnten.

So hatten die Hauptvertreter und Verfechter der Lehre von der Morphinausscheidung durch den Harn, Dragendorff und Kauzmann, nach jedem ihrer Versuche angegeben: „Deutliche Spuren von Morphin"; „deutliches Eintreten der Morphinreactionen sowohl nach Fröhde's, als nach Husemann's Reagens"; „zweifelhafte Reaction"; „in exquisiter Weise nachgewiesen" u. s. w. — und alle diese

Ergebnisse auf Grund der trefflichen Fröhde'schen Reaction, durch welche 0,00005 g Morphin mit Sicherheit nachgewiesen werden können! — Selbst in dem einen, an der betreffenden Stelle hervorgehobenen Versuche, bei welchem einem Hunde 5,5 g Morphin innerhalb 7 Tagen verabreicht wurden, konnten auch nur spärliche, unter dem Mikroskop erkennbare Krystalle des Morphins gewonnen werden, und diese waren, wie sie selbst beschreiben, von unbestimmtem Typus. — Lässt sich auch gegen die Richtigkeit dieser Ergebnisse an sich kein Zweifel erheben, so ist doch die auf solche Resultate hin gestützte, unmotivirte Behauptung der Ausscheidung des Morphins durch den Harn die Ursache des Gegensatzes dieser beiden Ansichten. — Abgesehen von den soeben hier ausgeführten Argumenten, nach denen es leicht ersichtlich, welche von beiden Ansichten über die Morphinausscheidung durch den Harn die zutreffende ist, kommen doch auch noch andere Excrete, resp. Secrete des Organismus in Betracht, bevor man zur Erörterung der Hauptfrage über das Schicksal des Morphins im Thierkörper gelangen kann.

Die hierauf bezüglichen Untersuchungen, welche bis jetzt vorliegen, stehen mit den von mir angestellten theils in einem gewissen Zusammenhange, theils werden sie durch dieselben bestätigt.

Es bedarf keiner weiteren Auseinandersetzung, dass, wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob eine dem thierischen Organismus einverleibte Substanz in dem letzteren eine Zersetzung erleide, oder ob sie ganz oder theilweise unverändert aus dem Organismus ausgeschieden werde, dass eine solche Frage nur auf quantitativ analytischem Wege in exacter Weise gelöst werden kann.

Obwohl nun auch in dieser Beziehung, namentlich in Vergiftungsfällen, Versuche gemacht worden sind, das verdächtige Alkaloid der Menge nach bestimmen zu können, so hat sich doch bis jetzt keine einzige der angewandten Methoden zuverlässig genug erwiesen, um auf Grund einer solchen die obige Frage entscheiden zu können.

Was die quantitative Bestimmung der Alkaloide im Allgemeinen betrifft, so schreibt z. B. Husemann[1]): „Eine quantitative Bestimmung der bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen abgeschiedenen Alkaloide wird nur in den seltensten Fällen bewerkstelligt werden können. Soll sie ausgeführt werden, so ist die zuletzt erhaltene, möglichst reine Lösung des Alkaloids in einem gewogenen Schälchen zu verdunsten, wobei die für die einzelnen Alkaloide etwa nothwendigen Vorsichtsmaassregeln zu beobachten sind, und dessen Gewichts-

1) Die Pflanzenstoffe u. s. w. I. Bd. S. 49. Berlin 1882.

zunahme zu bestimmen." — Die Hauptschwierigkeit liegt aber bekanntlich gerade darin, das betreffende Alkaloid aus dem Untersuchungsmaterial, wie z. B. Blut, Leber, Nieren, Harn u. s. w. genügend rein zu isoliren und in geeigneter Weise zur Wägung bringen zu können.

Um dieser Vorbedingung für alle weiteren Versuche zu genügen, habe ich eine Reihe von quantitativen Probebestimmungen unternommen, die schliesslich zu einem befriedigenden Resultate führten.

Die Versuche wurden folgendermaassen ausgeführt: Zu 100 resp. 200 ccm Rinderblut und dem 4fachen Volumen destillirten Wassers waren 0,1 resp. 0,2 g salzsaures Morphium, in 10—25 ccm destillirtem Wasser gelöst, hinzugefügt, diese Mischung mit einigen Tropfen Essigsäure bis zu schwacher aber deutlich saurer Reaction versetzt, dann auf freiem Feuer (Flammenbrenner) in einem glasirten eisernen Topf von ca. 5—6 Liter Inhalt bei Siedehitze coagulirt worden. Das Coaguliren geschah unter fortwährendem Umrühren mit einem starken Glasstabe, so lange bis das Coagulum hellbraun gefärbt und die Flüssigkeit farblos geworden war. Noch heiss wurde dann das Coagulum auf einem angefeuchteten Leinwandfilter colirt, mit essigsäurehaltigem destillirten Wasser ausgewaschen, bis das anfangs etwas röthlich gefärbte Waschwasser ganz farblos wurde. Filtrat und Waschwasser wurden vereint und so lange mit basisch-essigsaurem Blei versetzt, als noch ein Niederschlag entstand; nachdem der letztere sich klar abgesetzt hatte, wurde filtrirt, der Niederschlag auf dem Filter erst mit destillirtem Wasser, dann mit 95 proc. Alkohol ausgewaschen, so lange bis einige Tropfen des alkoholischen Filtrats auf einem Porzellanschälchen verdunstet weder einen Rückstand, noch die Fröhde-sche Morphinreaction (von dem fast immer durch den Bleiniederschlag mit niedergerissenen Morphin) gaben. — Dieses wässrige, von Alkohol befreite Filtrat wurde durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas (vom überschüssigen Blei) entbleit, vom abgeschiedenen Schwefelblei abfiltrirt, der Niederschlag auf dem Filter wiederum so lange mit destillirtem Wasser ausgewaschen, bis eine kleine Probe verdampft keine Morphinreaction mehr gab. — Das Filtrat davon wurde von dem absorbirten Schwefelwasserstoffgas vermittelst Durchleitens von Luft durch die Wasserstrahlpumpe befreit, auf dem Wasserbade bis fast zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. — Durch den Alkohol scheiden sich die Salze und meist auch noch amorphe organische, mehr oder weniger gefärbte Substanzen aus; nach mehrstündigem Stehen und öfterem Digeriren wird filtrirt, mit Alkohol der Rückstand nachgewaschen und das alkoholische Filtrat langsam verdunsten gelassen. Der alkoholische Rück-

stand wird in wenig Wasser aufgenommen, filtrirt und das Filtrat jetzt bis auf einige Cubikcentimeter (je nach der Quantität des zugesetzten Morphins) eingeengt.[1]) — Aus dieser so erhaltenen wässrigen, sauren Lösung habe ich nun durch allmählichen Zusatz von fein pulverisirtem doppeltkohlensaurem Natron in Substanz das Morphinsalz als freie Base ausgefällt. — Der Zusatz in fester Substanz geschah, um das Volumen der Lösung durch flüssiges Reagens nicht zu vergrössern, da ohnehin schon eine Correction entsprechend der Löslichkeit des freien Morphins im Wasser bei der Bestimmung erfolgen muss. — Die Ausscheidung des freien Morphins erfolgt je nach der Temperatur und der Concentration mehr oder weniger schnell; je langsamer, desto krystallinischer zeigt sich der fast immer rein weisse Niederschlag. Ich ziehe es vor, die Fällung in warmer Lösung vorzunehmen, da das Löslichkeitsverhältniss des freien Morphins (1 : 1000 bei gewöhnlicher Temperatur) natürlich mit der Temperatur zunimmt und daher die Ausscheidung eine langsamere wird, welcher Umstand für das Krystallisiren einer Substanz bekanntlich von grosser Wichtigkeit ist. — Ist die Lösung nicht sehr concentrirt, so dauert es oft viele Stunden, ja einen ganzen Tag, bis eine merkliche Abscheidung erfolgt. — Um nun die soeben angeführte Correction vornehmen zu können, ist es nothwendig, das Filtrat dieses Niederschlages in einem gràduirten Glascylinder aufzufangen, und das Volumen des Filtrates und Waschwassers an der Scala des Cylinders abzulesen und zu notiren. — Jeder Cubikcentimeter der Flüssigkeit entspricht daher = 1 mg Morphin. — So viele Cubikcentimeter erhalten wurden, so viele Milligramm werden also der durch Wägung direct bestimmten Quantität von Morphin hinzugerechnet. — Das Filter wurde allein, sowie nach dem Filtriren mit der Substanz bei 110° C. getrocknet und dann gewogen. — Das abgeschiedene Morphin wurde nach der Wägung auf seine Reinheit geprüft, indem ein kleiner Theil in Alkohol gelöst, ein anderer verbrannt wurde; ebensowenig wie die verdunstete alkoholische Lösung hinterliess der verbrannte Theil einen Rückstand. — Selbstverständlich wurde die Fröhde'sche Reaction jedesmal angestellt.

Die mittelst dieses Verfahrens angestellten Versuche ergaben folgende Resultate:

---

1) Falls der alkoholische Rückstand noch nicht rein genug, so löst man denselben wieder in Alkohol und fällt jetzt aus der alkoholischen Lösung mit basisch essigsaurem Bleioxyd die organischen Farb- oder Extractivstoffe.

Es wird dies besonders bei der Verarbeitung grösserer Organe, z. B. der Schweinsleber, mitunter nothwendig.

1. 100 ccm frisches Rinderblut + 0,1 g Morph. hydrochlor. (= 0,075 g freiem Morphin) ergaben = 0,070 g = 93,30 Proc.
2. 100 ccm frisches Rinderblut + 0,1 g Morph. hydrochlor. = 0,071 g = 94,64 Proc.
3. 100 ccm frisches Rinderblut + 0,1 g Morph. hydrochlor. = 0,0705 g = 93,34 Proc.
4. 100 ccm frisches Rinderblut + 0,1 g Morph. hydrochlor. = 0,073 g = 97,32 Proc.
5. 200 ccm frisches Rinderblut + 0,2 g Morph. hydrochlor. = 0,142 g = 94,64 Proc.
6. 200 ccm frisches Rinderblut + 0,2 g Morph. hydrochlor. = 0,144 g = 95,98 Proc.
7. 200 ccm frisches Rinderblut + 0,2 g Morph. hydrochlor. = 0,143 g = 95,31 Proc.
8. 200 ccm frisches Rinderblut + 0,2 g Morph. hydrochlor. = 0,1455 g = 96,98 Proc.

Wie aus diesen Resultaten zu ersehen ist, liessen sich durchschnittlich 95,28 Proc. des dem Blute zugesetzten Morphins wiedergewinnen und zeigen auch die bei den einzelnen Versuchen bestimmten Mengen dieses Alkaloids unter einander keine grossen Schwankungen.

Es war demnach anzunehmen, dass man, gestützt auf diese Resultate, würde feststellen können, ob das Morphin innerhalb des Organismus, resp. auch in welchem Organe eine Zersetzung erleide oder nicht.

Dieser letztere Theil der Frage, in welchem Organe eine Zersetzung stattfinde, konnte jetzt in Betracht kommen, seitdem es gelungen ist, aus dem Thierkörper isolirte Organe durch künstliche Durchblutungen eine Zeit lang functionirend, also lebend zu erhalten. — Durch diese Errungenschaft der Experimentalphysiologie sind nicht nur ausserordentlich wichtige Resultate erzielt, sondern auch ein ganz neues Gebiet im Bereiche der physiologischen Chemie entstanden, nämlich die Ermöglichung der Bestimmung der Topographie des Chemismus im thierischen Körper. — Vorher konnte der Chemismus eines bestimmten Organs natürlich nicht in seiner specifischen Eigenthümlichkeit erforscht werden, so lange man nicht im Stande war, das Zellenleben nach dem Tode wenigstens so weit zu erhalten, dass unter geeigneten Bedingungen die physiologisch-chemischen Synthesen und Zersetzungen in bestimmbaren Mengen noch stattfanden. — So suchten z. B. Schmiedeberg und Bunge den Ort des Thierkörpers, an welchem die Bildung der Hippursäure stattfindet, zu ermitteln und hatten durch ihre Versuche an künstlich durchbluteten Organen nachgewiesen, dass in der Niere die Hippursäure gebildet wird. — Es ist diese Erkenntniss noch von besonderem Interesse dadurch, dass

die Hippursäurebildung die erste im Thierkörper vor sich gehende chemische Synthese ist, welche durch Wähler im Jahre 1824 entdeckt wurde. — Auf demselben, von Schmiedeberg und Bunge verfolgten Wege gelang es dann W. v. Schröder, nachzuweisen, dass die Leber das Organ ist, in welchem der Harnstoff aus kohlensaurem Ammon gebildet wird.

Ausser der Hippursäuresynthese, die als Typus für die übrigen bekannt gewordenen Verbindungen der in den Organismus eingeführten fremden Substanzen mit dem im Körper vorgefundenen Glykokoll zu betrachten ist, waren ferner noch von grosser Bedeutung die im Thierkörper stattfindenden Paarungen verschiedener, von aussen eingeführter Substanzen — theils mit der im Organismus enthaltenen intermediären Glykuronsäure, theils mit der daselbst befindlichen Schwefelsäure.

Diese beiden letzteren biochemischen Processe veranlassten nun, wenn auch nicht unmittelbar, den Ausgangspunkt für die anzustellenden Versuche. — Zunächst die erstere, die Glykuronsäurepaarung betreffend, hatten nämlich v. Mering und Musculus[1]) gelegentlich ihrer Untersuchungen über das Verhalten des Chloralhydrats und Butylchloralhydrats im Organismus, wobei sie eine linksdrehende und alkalische Kupferlösung reducirende — von ihnen „Urochloralsäure“ benannte — Säure entdeckt hatten, auch nach Zufuhr anderer Stoffe, wie u. a. nach Morphium, Linksdrehung und Reduction im Harn bemerkt. — Der Versuch mit Morphin wurde an Hunden angestellt, welchen 0,1 g Morphinsalz subcutan injicirt worden war.

Ausser diesem einen, gelegentlich angestellten Versuch über Morphin — hierhergehörig — ist noch eine Angabe darüber in der Literatur vorhanden, und zwar von Sundvik[2]). — Derselbe hatte mit einigen Aldehyden und Ketonen behufs der Bildung von gepaarten Glykuronsäuren Versuche angestellt, die theils positive Ergebnisse lieferten; einige an Hunden, Kaninchen und Menschen mit Morphinpräparaten angestellte Versuche führten dagegen zu keinen entscheidenden Resultaten. Glykose wurde in den Harnen nicht gefunden, und ebensowenig gelang es Sundvik, aus dem Harn das Morphin selbst zu isoliren. — Die Anwesenheit einer gepaarten Glykuronsäure konnte nach ihm mit Wahrscheinlichkeit dargethan

1) Chem. Berichte. VIII. S. 662. 1875 und Zeitschr. f. physiolog. Chemie. VI. Bd. S. 480. 1882.

2) Om parungsprocesserua i djurorganismen. Ueber Paarungen im thierischen Organismus, besonders Glykuronsäurepaarungen. Helsingfors 1886.

werden, aber ein ganz stringenter Beweis liess sich nicht führen. — Bezüglich des zweiten dieser letztgenannten biochemischen Processe, der Entstehung der gepaarten Schwefelsäureverbindungen, haben wir bereits die Resultate von Eliassow, Donath und Stolnikow kennen gelernt, nach welchen Donath, gegenüber denen von Eliassow und Stolnikow, negative Ergebnisse erhalten hatte. — Nach den beiden letzteren Autoren waren kleine Mengen von Morphinschwefelsäure nach Einverleibung von Morphin mit Sicherheit nachgewiesen worden.

Vom physiologisch-chemischen Standpunkte aus ist die Bildung einer Morphinglykuronsäure, resp. Morphinschwefelsäure sehr wohl möglich. — Von den bis jetzt bekannten Glykuronsäurepaarungen im Thierkörper sind nämlich diejenigen chemischen Verbindungen, welche solche liefern: Aldehyde, Alkohole, Ketone, aromatische Kohlenwasserstoffe und Phenole. — So ist z. B. von Schmiedeberg[1]) und H. Meyer nach Fütterung mit Campher im Harn von Hunden eine linksdrehende, Kupferoxyd bei Gegenwart von Alkalien in Lösung erhaltende Säure, die „Camphoglykuronsäure" entdeckt worden, — und steht chemisch der gewöhnliche Campher (Japancampher) zu dem Borneocampher in der Beziehung eines Ketons zu einem secundären Alkohol. — In ganz ähnlicher Weise verhält es sich mit den gepaarten Schwefelsäuren, deren Vorkommen von Baumann[2]) im normalen Harn der Pflanzenfresser entdeckt wurde. — Durch weitere Untersuchungen von demselben und vielen anderen Autoren ergab sich, dass eine sehr grosse Anzahl aromatischer Verbindungen beim Durchgang durch den Organismus mit Schwefelsäure gepaart werden, wobei die Gesetzmässigkeit herrscht, dass entweder die eingeführte Substanz bereits ein „Phenolhydroxyl" enthalten, oder dass ein solches durch Oxydation innerhalb des Organismus erzeugt werden muss.

Wenn nun auch die chemische Constitution des Morphins noch nicht erschlossen ist, so muss man doch nach den bisher bekannt gewordenen Reactionen desselben schliessen, dass in dem Molekül an einen aromatischen Kern gebundene Hydroxylatome (OH) enthalten sind, wonach es also die obengenannten „gepaarten Verbindungen" einzugehen im Stande wäre.

In Anbetracht der so unbefriedigenden Resultate hinsichtlich der Frage über das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. III. Bd. S. 422.

2) Archiv f. d. ges. Physiol. XII. Bd. S. 69; Chem. Ber. X. S. 54.

schien es mir zunächst angezeigt, die viel verheissende Methode zur Bestimmung der Topographie des Chemismus im Thierkörper zu benutzen, um das Verhalten des Morphins in einzelnen Organen verfolgen zu können.

Die bisher in dieser Beziehung von verschiedenen Seiten gemachten Erfahrungen wiesen auch hier daraufhin, zunächst die Leber und die Nieren zu diesem Zwecke zu verwenden.

Bei der Leber kam hauptsächlich in Betracht, dass sie die aus dem Eiweiss im Darm entstehenden schädlichen aromatischen Zersetzungsproducte durch Paarung mit schwefelsauren Alkalien in unschädliche Verbindungen zu verwandeln vermag; es daher auch nicht unwahrscheinlich erschien, dass von aussen eingeführte giftige aromatische Substanzen in analoger Weise eine Umwandlung erleiden könnten.

Bei den Nieren war es dagegen ein von Schmiedeberg[1], gelegentlich seiner Durchleitungsversuche an überlebenden Organen, entdecktes und von ihm „Histozym" benanntes, Hippursäure spaltendes Ferment, welches vielleicht auch bei den hier anzustellenden Versuchen hätte zur Wirkung gelangen können. — In ähnlicher Weise wie andere derartige Enzyme lässt sich nach Schmiedeberg dasselbe, mit Albuminaten und peptonartigen Substanzen verunreinigt, am besten aus der Schweinsniere in Form einer weissen, kreideartigen Masse darstellen, deren klar filtrirter wässriger Auszug Hippursäure in neutraler oder alkalischer Lösung ziemlich energisch zersetzt.

Versuch 1. Durchleitung mit morphinhaltigem Blut durch Schweinsleber:

Mit 1200 ccm defibrinirtem Schweinsblute, welches nebst der Leber desselben Thieres unmittelbar nach dem Tödten aus dem Schlachthause entnommen war, wurde der zu diesem Zweck hergerichtete Apparat gefüllt und die Leber in den Strom des Apparates eingeschaltet. — Nachdem der Blutstrom aus der Lebervene eine Zeit lang gleichmässig stark bei einer Temperatur von ca. 38° C. floss, wurde in dem mit einem Glashahn versehenen Scheidetrichter, aus welchem das Blut durch die Pfortader in die Leber eintrat, eine Lösung von 0,5 g Morph. hydrochlor. in 25 ccm destillirtem Wasser, dem ein wenig NaCl-Lösung zugesetzt war, zum Blute allmählich zufliessen gelassen. — Das abfliessende Blut ist abwechselnd in je einen Literkolben aufgefangen worden, und zwar so, dass, wenn der eine Kolben ungefähr 3/4 voll war, der andere untergesetzt und der erste in den Scheidetrichter zur Nachfüllung geleert wurde. Auf diese Weise konnte genau bestimmt werden, wie oft die-

1) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 382.

selbe Blutmenge durch das Organ strömte, resp. nach dem Chronographen die Geschwindigkeit des Blutstroms gemessen werden.

Es war innerhalb 2 1/2 Stunden 19 mal dieselbe Blutmenge (= 810 ccm) durch die Leber geflossen, mithin waren in der Zeit, in welcher das Morphin mit der Blutmasse circulirte, 15200 ccm Blut aus der Lebervene ausgetreten.

Nachdem die Durchleitung beendet, wurde das aus dem Apparate entleerte Blut mit dem 5 fachen Volumen destillirten Wassers verdünnt, mit Essigsäure angesäuert, coagulirt und auf die näher beschriebene Weise weiter verarbeitet. — Die von der Galle befreite Leber wurde fein zerhackt, im Uebrigen ebenso wie das Blut nach der gleichen Methode, nur für sich allein behandelt.

Aus dem Blute wurden erhalten . . = 0,2875 g Morphin (freies)
Aus der Lebersubstanz wurden erhalten = 0,0537 g " "
Zusammen 0,3412 g Morphin (freies)

Gefunden = 0,3412 g Morphin.
Berechnet = 0,375 g = **91 Proc.**

Versuch 2. 1600 ccm Schweinsblut wurden mit 0,5 g Morph. hydrochlor. in 25 ccm destillirtem Wasser, dem etwas 0,5 proc. Kochsalzlösung zugesetzt, wie in dem ersten Versuch durch die Schweinsleber geleitet.

Innerhalb 2 Stunden 50 Minuten waren 800 ccm des Blutes 23 mal durch die Leber geflossen, also in der Zeit, in welcher das Morphin mit der Blutmasse circulirte, 18400 ccm Blut aus der Lebervene ausgetreten.

Gefunden im Blute = 0,2133 g Morphin
" in d. Leber = 0,1204 g "
Zusammen 0,3337 g Morphin.
Berechnet = 0,375 g = **89 Proc.**

Durchleitungen durch die Schweinsniere.

Während die Durchleitungen durch die Leber mittelst eines einfachen, im pharmakologischen Institute schon seit längerer Zeit mit Vortheil angewandten Apparates ausgeführt wurden, erfolgten die Durchleitungen durch die Nieren mit dem von Dr. Jacobj für diesen Zweck construirten Apparat (welcher in diesen Archiv Bd. XXVI. S. 388 ff. ausführlich beschrieben und durch Abbildung zur Veranschaulichung gebracht ist).

Versuch 3. 800 ccm Schweinsblut werden mit 0,25 g Morph. hydrochlor. in 20 ccm destillirtem Wasser, etwas 0,5 proc. Kochsalzlösung enthaltend, durch die Schweinsniere geleitet.

Die Geschwindigkeit des Blutstroms beträgt 50—60 ccm pro Minute.

Innerhalb 2 Stunden 26 Minuten war die Gesammtblutmenge von 800 ccm 17 mal durch die Niere geflossen, mithin 13600 ccm Blut aus der Nierenvene ausgetreten.

Die Niere wurde fein zerrieben und dieser Brei mit dem Blute zusammen auf Morphin untersucht.

Gefunden wurden 0,1755 g Morphin (freies).
Berechnet „ 0,1875 g „ „ = 93,6 Proc.

Versuch 4. 950 ccm Schweinsblut mit der gleichen Menge von 0,25 g Morph. hydrochlor. in 20 ccm destillirtem und etwas 0,5 proc., Kochsalzlösung versetztem Wasser gelöst, durch die Niere geleitet.

Innerhalb $2^1/_2$ Stunden fliessen die 950 ccm Blut 15 mal durch die Niere, also sind 14250 ccm aus der Nierenvene ausgetreten.

Die Niere und das Blut werden dieses Mal getrennt untersucht.

Gefunden im Blut = 0,1434 g Morphin
„ in d. Niere = 0,0330 g „
Zusammen 0,1764 g Morphin.
Berechnet = 0,1875 g = 94,1 Proc.

Es sind die hier mitgetheilten die unter mehrfachen Misserfolgen gelungenen Durchleitungsversuche, deren Gelingen von mancherlei günstigen, nicht vorauszusehenden Umständen, wie z. B. der Beschaffenheit der Organe u. s. w. abhängig ist.

Um einen Schluss aus diesen Ergebnissen zu ziehen, muss man berücksichtigen, dass einige schwer zu vermeidende Uebelstände in Bezug auf eine quantitative Analyse hier mitsprechen, so die grossen, zur Füllung des Apparates nothwendigen Blutmengen, die dann zur chemischen Untersuchung gelangen; ferner der oft schwer zu umgehende Verlust beim Entleeren des Apparates und manche andere Zufälligkeiten.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse und im Vergleich mit den nach erprobter Methode erhaltenen Quotienten kann man daher schliessen, dass weder in der Schweinsleber, noch in der Schweinsniere eine Zersetzung des Morphins stattgefunden hat.

Da das durchgeleitete Blut selbstverständlich immer von Neuem arterialisirt wurde, so war auch durch die obigen Versuche erwiesen, dass ebensowenig eine Zersetzung des Morphins im Blute vor sich geht. — Diesen Versuch habe ich auch direct angestellt: einmal indem frisches morphinhaltiges Rinderblut durch den Durchleitungsapparat ohne Weiteres bei 37—38° C. getrieben wurde, das andere Mal indem Luft in einen mit morphinhaltigem Blut gefüllten grossen Kolben eingeleitet wurde, welcher eine zu- und eine ableitende Röhre enthielt,

vermittelst eines doppelten durchbohrten Kolbens, so dass die zuleitende Röhre bis fast auf den Boden des Kolbens reichte, die ableitende dicht unter dem Kautschukstöpsel endete. Die ableitende Röhre war mit der Wasserstrahlpumpe in Verbindung gebracht, der Kolben an einem Stativ befestigt, auf dem Wasserbade, welches constant auf 37—38° C. erhalten wurde.

Sowohl das durchgeleitete Blut, wie das im Kolben arterialisirte ergaben, dass keine nachweisbare Oxydation stattgefunden hatte.

Das erstere enthielt = 96,7 Proc. Morphin (100 ccm Blut + 0,1 g Morph. hydrochl. = 0,0734 g Morphin)
Das letztere „ = 96,8 „ „ (100 ccm Blut + 0,1 g Morph. hydrochl. = 0,0735 g Morphin)
0,1 g Morph. hydrochl. = 0,076 g Morphin (freies).

Nach allen diesen bis dahin erhaltenen Ergebnissen zweifelte ich nicht mehr daran, dass das Morphin wenigstens in erheblicher Menge aus dem Organismus ausgeschieden werden müsse.

Aus den hier schon angeführten Gründen, sowie nach eigenen, vor längerer Zeit bereits angestellten zahlreichen Untersuchungen über den Harn, bei welchen es mir nur gelang, das Morphin nach Einverleibung grösserer Dosen und auch da nur qualitativ durch die Fröhde'sche Reaction nachzuweisen, nach allem Diesem konnte eine Ausscheidung des Morphins durch die Nieren nicht in Betracht kommen.

Die Aufmerksamkeit musste daher auf einen anderen Ausscheidungsweg, naturgemäss auf den Darmkanal, resp. nach einigen symptomatischen Erscheinungen auf den ganzen Verdauungstractus gerichtet werden. — Angaben hierüber haben wir schon aus der ältesten Zeit der Morphiumliteratur, und zwar war dies die erste von Lassaigne gemachte Mittheilung, dass es ihm vermittelst seines Verfahrens gelang, essigsaures Morphin im Magen der damit vergifteten Thiere, sowie in den kurz nach der Beibringung des Giftes erbrochenen Massen nachzuweisen. — Ein gleiches Ergebniss hatte dann Kreysig[1]) erhalten, der in einem Vergiftungsfalle das Alkaloid im Erbrochenen durch die Eisenchloridprobe nachweisen und auch Morphinkrystalle darstellen konnte; während er im Blute und im Harn keine Spur davon fand.

Buchner[2]) gelang es in einem Falle von Morphinvergiftung, wo die Untersuchung gleich nach dem Tode vorgenommen worden war,

1) Ein Fall von Vergiftung durch Morph. acetic. Inaug.-Diss. Leipzig 1856.
2) Neues Repert. für Pharmacie. 1867. XVI. Bd. S. 43.

Morphin aus dem Magen abzuscheiden. — Ferner haben wir bereits die Ergebnisse von Vogt kennen gelernt, welcher im Harn eines Patienten nach sehr grossen Gaben von Morphin, theils intern, theils subcutan, nach der Otto- und Dragendorff'schen Methode keine Spur Morphin nachweisen konnte, dagegen erhebliche Mengen dieses Alkaloids in den Fäces gefunden hatte.

Aus den Angaben der meisten Autoren ist zu ersehen, dass sie die Untersuchungen der Fäces nur gelegentlich angestellt hatten, d. h. erst nach den negativen Resultaten, die sie aus der Harnuntersuchung erhielten; daher rührt es vielleicht, dass diese Untersuchungen verhältnissmässig wenig berücksichtigt worden sind, und dass die Controverse über das Schicksal des Morphins im Organismus hauptsächlich die Frage nach der Ausscheidung des Morphins durch den Harn betraf.

Die hier folgende Untersuchung war direct zu dem Zwecke angestellt worden, die Frage zu entscheiden, ob und in welchem Verhältniss nach subcutaner Morphininjection dieses Alkaloid mit den Fäces aus dem Organismus ausgeschieden werde.

Das Ergebniss hatte meine Erwartung übertroffen.

Versuch. Ein Hund von 11,3 kg Körpergewicht erhielt von einer 2 proc. Lösung salzsauren Morphins:

1. Tag	6 ccm à 0,02 g	Morph. hydrochlor.	= 0,12 g
2. „	6 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,12 g
3. „	8 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,16 g
4. „	8 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,16 g
5. „	9 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,18 g
6. „	8 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,16 g
7. „	10 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,20 g
8. „	10 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,20 g
9. „	10 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,20 g
10. „	6,6 ccm à 0,02 g	„ „	= 0,132 g
		Summa	1,632 g

In der Nacht vom 1. zum 2. Tage trat Erbrechen ein, einige Stunden nach d. Injection. — Fäces fehlen vom 2. u. 3. Tage. Fresslust anfangs stark vermindert. — Am 4. Tage die ersten Fäces, Harnmenge unbedeutend. — Am 6. Tage die 2. Fäces. — Fäces dann jeden Tag erhalten. — Die Tagesportionen gesammelt u. getrocknet.

Die während der ganzen Versuchsdauer und 2 Tage nach derselben gesammelten Fäces, welche sehr wenig gefärbt, hellgraugelb und infolge des knochenhaltigen Futters ziemlich trocken waren, wurden ganz lufttrocken gemacht, möglichst fein zerrieben und mit etwas salzsäurehaltigem destillirtem Wasser auf dem Wasserbade digerirt. — Der unlösliche Rückstand — bestehend aus Fett, in Wasser unlöslichen Salzen der alkalischen Erden, Verunreinigungen wie Haare, Sand u. s. w. — wurde abfiltrirt, mit destillirtem Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat beim Verdampfen keinen Rückstand mehr gab. — Das Filtrat wurde dann auf dem Wasserbade abgedampft bis fast zur

Trockne, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen, wobei sich bei längerem Stehen und beim Umrühren mehr und mehr die Salze und gefärbte organische Substanzen abschieden, die nach dem klaren Absetzen von der Lösung durch Filtration getrennt wurden. — Da das verdampfte alkalische Filtrat noch einen sehr stark gefärbten schmierigen Rückstand hinterliess, wurde dasselbe mit basischessigsaurem Bleioxyd gefällt, nach einigem Stehen und klarem Absetzen filtrirt, der Bleiniederschlag erst mit Wasser, dann mit Alkohol nachgewaschen und das gesammte, von Alkohol befreite, wässrige Filtrat durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas entbleit. — Der Niederschlag von Bleisulfid wurde abfiltrirt und so lange mit destillirtem Wasser ausgewaschen, bis einige Tropfen des Filtrats, resp. des Waschwassers keine Fröhde'sche Morphinreaction mehr zeigten. Darauf wurde das Filtrat mittelst Durchleitens von Luft an der Wasserstrahlpumpe vom überschüssigen Schwefelwasserstoffgas befreit und auf dem Wasserbade eingedampft.

Der Rückstand wurde mit Alkohol aufgenommen, die alkoholische trübe Lösung filtrirt und verdunstet. Dieser Rückstand, der noch etwas gefärbt war, in Wasser gelöst, filtrirt und auf ca. 25 ccm eingeengt, stellte nun die zur Fällung des Morphins bereite Lösung dar. — Gleich nach Zusatz von festem doppeltkohlensauren Natron entstand beim Umrühren ein beträchtlicher Niederschlag, der auf eine erhebliche Menge Morphin schliessen liess, da bei geringeren Quantitäten der Niederschlag erst sehr allmählich eintritt.

Der abfiltrirte, bei 110° getrocknete und gewogene Niederschlag ergab = 0,396 g Morphin; das alkalische Filtrat wurde nach dem Zusatz von Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaction auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen, von den ausgeschiedenen, ziemlich gefärbten Salzen abfiltrirt, die alkoholische Lösung verdunstet, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, filtrirt und bis auf einige Cubikcentimeter eingeengt. Aus dieser Lösung wurde auf die gleiche Weise wie vorher das Morphin gefällt und noch erhalten 0,116 g Morphin,

zusammen also = 0,396 g
0,116 g
Summa 0,512 g Morphin.

Resultat: 1,632 g salzsaurem Morphin ($C_{17}H_{19}NO_3 HCl + 3H_2O$)
entsprechen = 1,240 g freies Morphin ($C_7H_{10}NO_3$);
erhalten = 0,512 g Morphin = **41,3 Proc.**

Zur Prüfung der Reinheit des ausgeschiedenen Morphins wurde je ein kleiner Theil in Alkohol gelöst und im Porzellantiegel verbrannt. Der erstere löste sich vollständig in Alkohol, der letztere hinterliess beim Verbrennen keinen Rückstand.

Zur Controle wurde endlich noch aus dem dargestellten Platindoppelsalze der Platingehalt bestimmt.

0,18 g $(C_{17}H_{19}NO_3HCl)_2PtCl_4$ hinterliessen beim Glühen im Porzellantiegel = 0,0353 g Platin;
berechnet = 0,0356 g Pt = 19,8 Proc.; gefunden = 19,61 Proc.

Die Ausscheidung des Morphins in den Fäces ist zwar sowohl nach interner, als nach subcutaner Einverleibung schon von einzelnen Autoren nachgewiesen worden, doch war diesen Untersuchungen keine weitere Beachtung zu Theil geworden, da es sich dabei hauptsächlich um die Frage nach dem Uebergang des Morphins in den Harn handelte.

Erst nachdem Marmé den nach subcutaner Application erfolgten raschen Uebergang des Morphins in den Magen und Darm beobachtet hatte, wurden auf seine Veranlassung die diesbezüglichen Versuche von Leineweber[1]) ausgeführt.

Der Letztere hatte einem Hunde subcutan 0,6 g Morph. hydrochlor. an mehreren Stellen injicirt, 10 Minuten darauf mit der Schlundsonde 200—300 g lauwarmes Wasser in den Magen eingeführt und nach kurzem Verweilen wieder entleert. Eine gleiche Ausspülung wurde in Zwischenräumen von 10—15 Minuten 6 mal wiederholt.

Die vereinigten, sauer reagirenden Ausspülungen wurden nach der Dragendorff'schen Ausschüttelungsmethode verarbeitet und in 3 Portionen getheilt. — Die eine gab die Fröhde-Buckingham-sche, die zweite die Husemann'sche Reaction und die dritte reducirte Jodsäure.

Damit war der Uebergang von Morphin in den Magen nach subcutaner Injection erwiesen.

Dasselbe Thiere erhielt am nächsten Tage eine tödtliche Dosis von 0,8 g Morph. hydrochlor. subcutan (0,2 pro Kilo) und wurde der Magen wie vorher 7 mal ausgespült. Auch in diesen vereinigten Flüssigkeiten gelang der Nachweis von Morphin. — Am darauffolgenden Tage war der Hund todt; die Schleimhaut des herausgenommenen und geöffneten Magens wurde mit warmem Wasser

1) Ueber Elimination subcutan applicirter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. Inaug.-Dissert. Duderstadt 1883.

abgewaschen; es konnte im Waschwasser gleichfalls Morphin nachgewiesen werden.

Ausser dieser von Leineweber unter Marmé's Leitung ausgeführten Arbeit ist nur noch eine über denselben Gegenstand veröffentlicht worden. Konrad Alt[1]) unternahm die folgenden Untersuchungen auf Veranlassung von Hitzig, welcher vor einer Reihe von Jahren gelegentlich seiner bekannten Thierexperimente die Beobachtung gemacht hette, dass ein Hund, der das Erbrochene eines wenige Minuten vorher durch subcutane Morphininjection narkotisirten Leidensgenossen auffrass, kurze Zeit hernach ebenfalls erbrach. — Hitzig vermuthete infolge seiner Beobachtung, dass in den von dem ersten Hunde erbrochenen Massen ungeachtet der Kürze der zwischen Injection und Erbrechen liegenden Zeit ein nicht unerheblicher Theil des injicirten Morphins wieder entleert worden sei.

Um nun die Zeit und Menge der Ausscheidung des Morphins in den Magen nach subcutaner Injection festzustellen, führte Alt die nachstehenden Thierversuche im physiologischen Institut zu Halle aus.

Zunächst galt es, zu constatiren, ob nach subcutaner Injection kleiner Dosen von Morphin dasselbe in den erbrochenen Speisen nachgwiesen werden könne. Zu diesem Zweck injicirte er zwei Hunden von 5—6 kg Körpergewicht je 0,06 g Morph. hydrochlor. (also 1 cg pro Kilo); bei beiden Thieren trat ungefähr zu gleicher Zeit — nach ca. 4 Minuten — Erbrechen ein.

Das Erbrochene wurde nach dem Stass-Otto'schen Verfahren behandelt; der Rückstand gab mit frisch bereitetem Fröhde'schen Reagens in den erbrochenen Massen beider Thiere die Anwesenheit des Morphins zu erkennen.

Um festzustellen, ob auch bei leerem Magen eine Morphininjection Brechreiz hervorruft, machte Alt bei jenen beiden Thieren nach 16stündigem Hungern die gleiche Injection wie vorher; auch jetzt traten bei beiden Hunden nach wenigen Minuten Brechbewegungen ein. — Von dem einen Thiere wurden ca. 8 ccm einer weisslichschleimigen Flüssigkeit ausgeworfen, die nach dem obigen Verfahren ebenfalls, eine schwache, aber deutliche Morphinreaction ergab.

Durch diese Versuche erschien es Alt der Annahme entsprechend erwiesen, dass subcutan injicirtes Morphin bereits wenige Minuten nach der Injection in nicht unerheblicher Menge durch die

1) Untersuchungen über die Ausscheidung des subcutan injicirten Morphins durch den Magen. Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 25.

Magenschleimhaut ausgeschieden wird. — Nunmehr ging Alt daran, den Zeitpunkt, in welchem Morphin zuerst im Magen nachweisbar ist, und denjenigen, in welchem der Nachweis nicht mehr gelingt, genauer zu ermitteln. Nachdem die Thiere vor jedem einzelnen Versuch ca. 12 Stunden gehungert hatten, wurde ihnen der Magen kurz vor der subcutanen Injection zur Entfernung der fremden Stoffe gründlich durchspült. — Zur definitiven Ausspülung verwendete er in der Regel eine 0,4 proc. HCl-Lösung, von welcher er einen besseren Verschluss des Pylorus und somit weniger Verlust nach dem Darmkanal hin erwarte; in der That gelinge es auch, fast die ganze eingegossene Menge wieder zurückzuerhalten.

Es wurden unmittelbar nach der subcutanen Injection des Morphins kleine Portionen Spülwasser von 50 ccm in den Magen eingegossen und alsbald wieder ausgehebert. Die einzelnen ausgeheberten Flüssigkeitsmengen wurden zeitlich geordnet in Gefässen gesammelt und einzeln untersucht.

Nach der subcutanen Injection von 6—10 cg erhielt er bereits nach Ablauf von 2¼ Minuten schwache, aber deutliche Reaction; nach 5 Minuten ist die Reaction sehr deutlich, bleibt 25—30 Minuten stark, wird dann rasch schwächer und hört nach 50—60 Minuten vollständig auf. — Zur Reaction auf Morphin benutzte er dieses Mal die Jodsäurereduction und nachherige Ausschüttelung des freien Jods durch Chloroform.

Bei verschiedenen Thieren hatte er stets annähernd die gleichen Resultate erhalten und glaubt deshalb diesen Verlauf der zeitlichen Ausscheidung bei Hunden sicher festgestellt betrachten zu können.

Um wenigstens für einen Fall eine quantitative Bestimmung zu haben, ersuchte Alt Herrn Dr. Baumert um Ausführung einer solchen. — Ein Hund von 5 kg Gewicht erhielt 0,20 g Morphin injicirt und wurde dann 20 Minuten hindurch mit 660 ccm einer 0,4 proc. HCl-Lösung ausgehebert, wovon 530 ccm zurückgewonnen wurden. Diese 530 ccm untersuchte Baumert und theilte folgendes Resultat mit: „In den 530 ccm Spülwasser befindet sich eine Substanz, welche nach der Methode des Morphiumnachweises isolirt werden konnte und die wesentlichen Morphinreactionen zeigte.“

„Nach colorimetrischen Proben beträgt der Gehalt jener Flüssigkeit an morphiumähnlicher Substanz (!) mindestens = 0,063 g.“

Da nun nach Alt in den nicht wieder ausgeheberten 70 ccm im gleichen Verhältniss Morphin enthalten war, so würde die Menge des innerhalb 20 Minuten ausgeschiedenen Alkaloids = 71 mg, also

über $^1/_3$ der gesammten injicirten Menge betragen. Berücksichtige man ferner die Eingangs erwähnte Thatsache, dass die Secretion mindestens 50 Minuten, wenn auch nicht in gleicher Stärke, andauere, so könne man mit ziemlicher Bestimmtheit annehmen, dass im vorliegenden Falle sicherlich die Hälfte des injicirten Giftes in den Magen wieder eliminirt wurde.

Die von Alt zuletzt benutzte Jodsäurereaction ist weder zuverlässig, noch beweisend für die Anwesenheit des Morphins; jedenfalls hätte er die zur Ausspülung des Magens verwendete 0,4 proc. HCl-Lösung vor der Morphininjection auf ihr Verhalten gegen Jodsäure prüfen müssen, da diese Säure durchaus nicht indifferent gegenüber der Magenschleimhaut sich verhält.

Abgesehen von dem schon von Lassaigne erbrachten Nachweis, konnte später Kreysig[1]) in einem Vergiftungsfalle das Morphin im Erbrochenen durch die Eisenchloridprobe nachweisen und auch Morphinkrystalle darstellen, im Blute und Harn aber keine Spur davon auffinden. — Andererseits gelang es Maschka[2]) nicht, in einem Falle von Vergiftung durch Morph. aceticum dasselbe im Magen-Darminhalt nachzuweisen. — Ebenso giebt Kauzmann[3]) an: „In den Versuchen, in welchen das Morphin subcutan applicirt worden war, konnte weder eine Ausscheidung desselben auf die Schleimhaut des Darmtracts constatirt werden, noch auch eine Ablagerung in der Leber, welche unter diesen Bedingungen offenbar aus dem Grunde nicht zu Stande kommt, weil durch die Pfortader nur Spuren des Alkaloids dem genannten Organ zugeführt werden.

Diesen negativen Resultaten gegenüber hatte später aber Marmé, wie wir gesehen haben, den rasch erfolgenden Uebergang von Morphin in den Magen sowohl, als in den Darm nach subcutaner Injection beobachtet.

Im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen und dieselben ergänzend würde die hier der Quantität nach bestimmte Ausscheidung des Morphins in den Fäces nach subcutaner Injection die Frage nach dem Schicksal des Morphins im Organismus dahin lösen, „dass das auf subcutanem Wege einverleibte Morphin durch die Magenschleimhaut eliminirt, von hier aus in den Darm befördert und mit den Fäces ausgeschieden wird“.

1) Inaug.-Dissert. Leipzig 1865.
2) Prager Vierteljahrschr. 1860.
3) a. a. O. S. 93.

Dieses Resultat giebt eine Erklärung für die von den meisten Autoren erhaltenen negativen Resultate bei ihrer Untersuchung des Harns nach Morphiumzufuhr und den Hinweis in forensischer Beziehung: bei gerichtlich-chemischer Untersuchung einer vermutheten Morphinvergiftung in erster Linie den Magen-Darminhalt und die Fäces einer Analyse zu unterziehen.

XIX.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Strassburg.

Bacteriologisches und Klinisches über pleuritische Ergüsse.

Von

Dr. E. Levy,

früherem Assistenzarzt der med. Klinik, z. Z. Assistenzarzt der chirurg. Klinik.

Die Aetiologie der Pleuritis zählte von jeher zu den interessantesten Fragen der praktischen Medicin. Dyskrasische und rheumatische Einflüsse und besonders das Virus der Tuberculose, sie alle sind als die Erreger der Pleuraergüsse angesehen worden. Kelsch und Vaillard[1]), Landouzy[2]) u. A. sind sogar so weit gegangen, das Vorkommen einer genuinen serösen Pleuritis überhaupt zu leugnen. Nach diesen Forschern sind alle Rippenfellentzündungen, abgesehen selbstverständlich von denjenigen, die sich evident secundär oder im Anschluss an Infectionskrankheiten oder an Trauma entwickeln, als tuberculöse zu bezeichnen. Gleich von vornherein hat diese Ansicht der französischen Autoren lebhaften Widerspruch von verschiedener Seite erfahren.

Es lässt sich ja allerdings nicht bestreiten, dass eine grosse Zahl der sogenannten idiopathischen Pleuritiden auf tuberculöser Basis beruht, allein die Thatsache scheint nach zahlreichen klinischen Beobachtungen unwiderruflich festzustehen, dass es auch genuine, serösfibrinöse, nicht tuberculöse Pleuritiden giebt. Den stricten Beweis hierfür zu erbringen fällt zweifellos schwer. Die Heilung derartiger Exsudate kann nicht als solcher angesehen werden, da es sicherlich auch tuberculöse pleuritische Ergüsse giebt, die zur vollständigen Resorption gelangen. In jüngster Zeit, seitdem die bacteriologische Forschung sich immer mehr und mehr Bahn gebrochen, hat man auch begonnen, sie zur Erforschung der pleuritischen Flüssigkeiten heran-

1) Recherches sur les lésions anatomo-pathologiques et la nature de la pleurésie. Arch. de phys. norm. et patholog. Tom. II. 1886. p. 162.

2) De la pleurésie dite a frigore. Revue de médecine. Tom. VI. 1886. p. 611.

zuziehen, um vielleicht mit ihrer Hülfe Aufschlüsse über einige bisher noch unklare ätiologische Momente in der Lehre der Pleuritis zu bekommen. Wohl sind gelegentliche Bacterienbefunde bei Pleuritiden, Empyemen, die als Complicationen anderer Krankheiten auftraten, vielfach in der Literatur verzeichnet, allein systematische bacteriologische Untersuchungen pleuritischer Ergüsse sind bisher nur wenige gemacht worden.

Ehrlich[1]) war wohl der Erste, der 1882 in einem letal verlaufenen Fall von Pleuritis in puerperio kettenförmig angeordnete, frei im Serum befindliche Kugelbacterien nachwies, die auch im Blute der Patientin vorhanden waren. In 2 anderen Fällen fand er im Exsudate zu dichten Haufen zusammengedrängte Kugelbacterien. Genauer diese Mikroorganismen zu bestimmen, war in jener Zeit unmöglich, höchst wahrscheinlich handelte es sich im ersten Falle um Streptokokken, in den beiden anderen Fällen um Staphylokokken.

Rosenbach[2]), der zuerst genau die Mikroorganismen der Eiterung kennen lehrte, hat 5 Empyeme genau bacteriologisch untersucht: 2 nach Pneumonie, 1 nach Bronchitis, 1 nach einem Lungenschuss, 1 ohne nachweisbare ätiologische Ursache. Er fand: 2 mal den Micrococcus pyogenes tenuis, 1 mal Streptococc. pyog., 1 mal den Staphylococc. aur. und alb., 1 mal den Staphylococc. aur.

Hoffa[3]) hat dann bei Gelegenheit einer grösseren Arbeit über die Bacteriologie der heissen Abscesse auch 3 Empyeme zu Züchtungsversuchen verwandt und den Staphyloc. aur., alb. und in einem Falle beide zusammen nachgewiesen. Zwei dieser Beobachtungen sind dadurch bemerkenswerth, dass es sich bei ihnen um evidente Lungentuberculose mit Nachweis von Tuberkelbacillen im Sputum handelte, und dass sich trotzdem die gewöhnlichen Erreger der Eiterung im Exsudate vorfanden.

Hieran schliessen sich die Untersuchungen von Weichselbaum[4]), dem 11 Fälle von primärer Pleuritis zur Verfügung standen. Darunter waren 2 Fälle von rein eitriger Entzündung, 1 Fall mit serös-eitrigem Exsudat, in den anderen 8 Fällen war ein seröses Exsudat vorhanden.

Bei den 3 Empyemen wurde der Streptococc. pyog. in Reincultur

1) Charité-Annalen. 1882. S. 202.

2) Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankh. Wiesbaden 1884. S. 35.

3) Bacteriologische Mittheilungen aus dem Laboratorium der chirurg. Klinik in Würzburg. Fortschritte der Medicin. IV. Bd. 1886. S. 76.

4) Ueber die Aetiologie der acuten Lungen- und Rippenfellentzündungen. Medicinische Jahrbücher. 1886. S. 550.

gezüchtet, bei den 8 serösen Pleuritiden fand Weichselbaum 2 mal Kettenkokken, die bei der Cultivirung einen Streptococcus lieferten.

Kracht[1]) untersuchte unter der Leitung von Grawitz 14 pleuritische Ergüsse, darunter 4 mit wässrigem und 10 mit eitrigem Exsudat. In den 4 ersten Fällen waren weder mikroskopisch, noch durch Culturen Bacterien nachweisbar. Aus den 10 Empyemen wurden Streptococc. pyog., Staphylococc. pyog. aur., alb., citreus theils in Reincultur, theils in Mischinfection gezüchtet. Unter diesen 10 Empyemen befinden sich 2 Fälle von Pleuropneumonie, in denen Kracht also andere Mikroorganismen gefunden hat, als den Pneumoniediplococcus Fränkel.

A. Fränkel[2]) hatte schon in seiner ersten Abhandlung über die Mikrokokken der Pneumonie mitgetheilt, dass er aus einer ziemlichen Anzahl von Empyemen den Streptococc. pyog. erhalten. An derselben Stelle berichtet er über 2 Fälle von Empyem nach Pneumonie, bei denen ausschliesslich der von ihm entdeckte Pneumoniediplococcus angetroffen wurde. Später hat dann derselbe Autor[3]) das Resultat der bacterioskopischen Untersuchung von 12 eitrigen pleuritischen Ergüssen veröffentlicht. Es befanden sich darunter 3 mit zweifelhafter Aetiologie; bei ihnen ergab die Züchtung den Streptococc. pyog. 3 Empyeme zeigten den Diplococc. pneum., 4 Empyeme tuberculösen Ursprungs hatten ein negatives Ergebniss, nur in 1 Falle konnten durch Deckgläschenpräparate spärliche Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. 1 Empyem, secundär nach Perforation des Process. vermif. entstanden, enthielt den Streptococc. pyog., desgleichen 1 Empyem, welches sich im Anschluss an eine nekrotisirende Entzündung der Halsorgane entwickelt hatte.

In Frankreich waren es neben Kelsch und Vaillard (l. c.) noch Gombault und Chauffard[4]), welche durch Thierversuche die tuberculöse Natur der primären Pleuritiden klarzulegen versuchten. Ihre Resultate sind sehr wechselnd: bald gingen die Versuchsthiere an Tuberculose zu Grunde, bald blieben dieselben am Leben.

Aus dem Pasteur'schen Laboratorium kam dann die Arbeit von Gilbert und Lion[5]). Dieselben hatten sich die Aufgabe gestellt, das

1) Experimentelle und statistische Untersuchungen über die Ursachen der Brustfellentzündungen. 1888. Inaug.-Diss. Greifswald.

2) Zeitschr. f. klin. Med. XI. Bd. S. 452.

3) Charité-Annalen. XIII. Jahrgang 1888. S. 147.

4) Etude expérimentale sur la virulence tuberculeuse de certains épanchements de la plèvre et du péritoine. Soc. méd. des hôpitaux. 1884.

5) De la recherche des microorganismes dans les épanchements pleuraux. Annales de l'Institut Pasteur. Tome II. 1888.

Verhalten der Mikroorganismen zu der Rippenfellentzündung zu studiren. Ihre Resultate sind meist negative, unter 20 Fällen gelang es ihnen nur 4 mal, Mikroorganismen zu züchten, und zwar 1 mal im Empyemeiter Mikrokokken, 2 mal in serösen Exsudaten besondere Kokken und 1 mal bei einer Pleuritis nach Gelenkrheumatismus einen eigenthümlichen, gewundenen Streptococcus. Leider ist es ihnen nicht geglückt, die von ihnen gefundenen Mikroorganismen weiter zu verfolgen, so dass von einer Klassificirung derselben absolut nicht die Rede sein kann.

Netter[1]) hat wohl die meisten Fälle von Empyemen (gegen 100) zu bacteriologischen Untersuchungen verwerthet. Er unterscheidet folgende Hauptgruppen: 1. pneumokokkische, 2. streptokokkische, 3. tuberculöse, 4. putride Empyeme. Die Schlussfolgerungen, welche Netter aus seinen Befunden giebt, werden uns in Folgendem noch viel beschäftigen, hier wollen wir aus der Arbeit nur hervorheben, dass die Streptokokkenempyeme das grösste Contingent an Fällen gestellt haben.

Während der letzten 2 Jahre war mir die Gelegenheit gegeben, auf der medicinischen Klinik der Universität Strassburg eine grosse Anzahl von Pleuritiden — im Ganzen handelte es sich um 54 — bacteriologisch zu untersuchen. Es wurde in jedem Falle unter den bekannten Cautelen Probepunction oder Punction gemacht und mit der so gewonnenen Flüssigkeit Agarplatten gegossen, Glycerin-Agarröhrchen beschickt und weisse Mäuse geimpft. Ich wählte ausschliesslich diese Art des Verfahrens aus leicht begreiflichen Gründen: einmal weil ich immer gefasst sein musste, in den Exsudaten den Diplococcus pneumon. Fränkel zu treffen, dann weil ich die Hoffnung hegte, mittelst der Glycerinnährböden des Tuberkelbacillus habhaft zu werden.

Unter den 54 Fällen befanden sich 37 seröse und 17 eitrige Pleuritiden. Dieselben vertheilen sich nach ihrer Pathogenese eingetheilt, wie folgt:

I. Exsudate bei Typhus abdominalis 6 = 5 seröse, 1 eitriges.

II. Exsudate bei Pneumonie, Bronchopneumonie, Influenza 19 = 10 seröse, 9 eitrige.

III. Exsudate bei Tuberculose 14 = 13 seröse, 1 eitriges.

IV. Exsudate bei Rheumatism. art. ac.: 1 seröses.

---

1) De la pleurésie purulente métapneumonique et de la pleurésie purulente pneumococcique primitive. Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris. 1889. No. 1. p. 13 und Referat eines Vortrags von Netter in derselben Gesellschaft. Semaine médicale 1890. No. 22. p. 185.

V. Exsudate bei Vitium cordis, 4 seröse.
VI. Exsudate bei chron. diffus. Nephritis, 1 seröses.
VII. Exsudate bei malignen Neubildungen, 3 seröse.
VIII. Exsudate aus verschiedener Ursache, 6 eitrige.

1. Pleuritische Ergüsse bei Typhus.

Ich habe 6 Fälle von Pleuritis als Complication von Typhus abdom. beobachtet, darunter 1 Empyem. Es handelte sich hierbei meist um schwere, vernachlässigte Typhen, die erst spät in eine geordnete Pflege kamen. In 3 serösen Exsudaten (Fall I, II, III) ergab die Züchtung ein absolut negatives Resultat. Die 3 anderen Fälle, deren Krankengeschichten in aller Kürze hier folgen sollen, zeigen dagegen bacteriologisch ein nicht geringes Interesse.

Fall IV. Schwerer Typhus bei einem 35jährigen Maurer mit andauernd hohen Temperaturen und geringen morgendlichen Remissionen. In der 3. Krankheitswoche starke Darmblutung, die 5 Tage lang andauert und nur durch Eingiessungen von kaltem Wasser gestillt wird. Patient, der während dieser langen Zeit die Rückenlage einnimmt, kann erst Ende der 4. Woche wieder genau untersucht werden. Es wird hierbei eine mittelgrosse rechtsseitige Pleuritis constatirt. Probepunction ergiebt eine helle seröse Flüssigkeit. Die Platten zeigen ein massenhaftes Wachsthum von Colonien des Staphyloc. pyog. alb. Ausgiebige Verflüssigung der Gelatine. Es werden 2 Kaninchen je 2 Tropfen einer 2 Tage alten Bouilloncultur des gefundenen Staphylococcus in den Glaskörper des linken Auges injicirt. Bei beiden Thieren entwickelt sich eine acute eitrige Iridocyclitis, später eine Vereiterung des Glaskörpers und schliesslich eine Panophthalmitis. Eine 2. Probepunction, 7 Tage später vorgenommen, als noch geringes Fieber bestand, förderte wiederum ein helles Exsudat zu Tage, das wiederum dieselben Staphylokokken, aber in erheblich geringerer Menge als das erste Mal enthielt. — 14 Tage später 3. Probepunction, klares Exsudat; auf den Platten wachsen nur spärliche Colonien von Staphylococc. pyog. alb. 12 Wochen nach seinem Eintritt in die Klinik wird Patient vollständig geheilt entlassen. Die physikalische Untersuchung des Thorax ergiebt zwischen rechts und links keinen Unterschied, auch durch die Probepunction ist kein Exsudat mehr nachweisbar.

Fall V. Bis in die 3. Woche normal verlaufender Typhus bei einer 26jährigen schwächlichen Frau. Am 23. Krankheitstage Mittags Schüttelfrost mit 40,5. Puls 154. Untersuchung der Brustorgane ergiebt, abgesehen von einem mässigen Bronchokatarrh, nur normale Verhältnisse. Keine Otitis media. Während des Schüttelfrostes wird unter den üblichen Vorsichtsmaassregeln aus einer Fingerkuppe durch Lancette Blut zur bacteriologischen Untersuchung entnommen. Aus den angelegten Aussaaten entwickelt sich eine Reincultur von Staphyl. pyog. alb. 2 Tage später wird hinten links unten ein pleuritisches Exsudat diagnosticirt, das in den nächsten Tagen schnell wächst und bald bis zur Spina sca-

pulae heraufreicht. Probepunction, seröser Erguss, der, wie das Züchtungsresultat ergiebt, den Staphyl. pyog. alb. in Reincultur enthält. Es werden mit ihm dieselben Thierversuche angestellt wie in Fall IV; sie haben genau denselben Erfolg. Vom 34. Krankheitstage ab ist Patientin vollständig fieberfrei. Die mit der Flüssigkeit einer zweiten Probepunction gegossenen Platten blieben steril. Nach 11 Wochen verlässt Patientin geheilt die Klinik. Das Exsudat hat sich vollständig resorbirt.

Fall VI. 26jähriger kräftiger Mann. Bis zum Beginn der 6. Woche zeigt der Krankheitsverlauf nichts Besonderes. Geringer Decubitus auf dem Kreuzbein. Es stellt sich eine starke Schmerzhaftigkeit in der rechten Regio hypogastrica ein, die bald an Intensität zunimmt, Zeichen einer circumscripten Perforationsperitonitis. In den folgenden Tagen wiederholte Schüttelfröste mit profusen Schweissen. 2mal wird während eines Schüttelfrostes Blut abgeimpft, dasselbe enthält den Staphyl. pyog. alb. Insidiöse Entwicklung einer rechtsseitigen Pleuritis. Probepunction ergiebt Eiter, der dieselben Staphylokokken züchten lässt, wie die aus dem Blute gewonnenen. Der Kranke wird auf die chirurgische Klinik verlegt und dort sein Empyem operirt (Prof. Lücke). Glatter Verlauf. Ungestörte Reconvalescenz.

Pleuritis mit mehr oder weniger reichlichem Erguss ist eine nicht seltene Nachkrankheit bei Typhus. Sie ist meist abhängig von einer Lungenaffection: Pneunomie, Bronchopneumonie, Infarct u. dgl. m., nur ganz vereinzelt unabhängig von einer solchen Ursache. In unseren Fällen war überall Bronchitis und vielleicht auch Bronchopneumonie vorhanden.

Die bacteriologische Untersuchung verlief für Fall I—III, wie schon erwähnt, völlig ergebnisslos. Das culturelle Resultat der drei anderen Fälle (IV, V, VI) war ausschliesslich der Staphyloc. pyog. alb. Das Empyem in Fall VI war zweifelsohne eine Metastase der pyämischen Allgemeininfection, also auch der Staphylokokkenbefund leicht erklärlich. Die Pyämie kann ihren Ausgangspunkt genommen haben von dem geringen Decubitus am Kreuzbein oder, was wohl das Wahrscheinlichere ist, von der circumscripten Peritonitis.

Bemerkenswerth ist der Nachweis der Staphylokokken im circulirenden Blute und in dieser Beziehung schliesst sich der Fall an die von Rosenbach[1]), Tilanus[2]), Eiselsberg[3]), Besser[4]) und mir[5])

1) l. c. S. 93ff.

2) Referat in Centralblatt f. Chirurgie. 1886. Nr. 13.

3) Beiträge zur Lehre von den Mikroorganismen im Blute fiebernder Verletzter u. s. w. Wiener med. Wochenschr. 1886. Nr. 6, 7, 8.

4) Die Mikrobien der Pyämie; die Mikrobien der Septicämie. Wratsch 1888. Nr. 19 u. 20.

5) E. Levy, Zur Aetiologie der pyämischen Erkrankungsprocesse. Centralblatt für klin. Med. 1890. Nr. 4.

beschriebenen Befunde bei Pyämie an. Die Staphylokokken zeigten sich in dem Falle immer nur während eines Schüttelfrostes, in den fieberfreien Intervallen gelang es mir nie, sie aus dem Blute zu erhalten. Dies Verhältniss ist jedoch keineswegs bei Pyämie constant, ich habe in 2 anderen Fällen auch ausserhalb des Schüttelfrostes im Blute Mikroorganismen getroffen.

Die Anwesenheit des weissen Traubencoccus in den Fällen IV und V hatte von vornherein die Befürchtung aufkommen lassen, dass binnen Kurzem die serösen Exsudate sich in eitrige umwandeln würden. Die Prognose war auch demgemäss vorsichtig gestellt worden. Nicht wenig überrascht waren wir jedoch, als die eitrige Metamorphose nicht eintreten wollte, als die wiederholt ausgeführten Probepunctionen immer nur eine seröse, helle Flüssigkeit ergaben. Die Zahl der auf den Platten wachsenden Colonien nahm mit jeder folgenden Probepunction immer mehr und mehr ab und schliesslich waren die Mikroorganismen ganz und gar verschwunden. Das pleuritische Exsudat ging vollständig zurück und bei der Entlassung der Patienten konnte weder durch Percussion und Auscultation, noch durch die Probepunction irgend ein Rest desselben nachgewiesen werden.

Positive bacteriologische Befunde bei serösen, nicht im Gefolge von croupöser Pneumonie entstandenen Pleuritiden sind bis jetzt sehr selten. Ich konnte in der Literatur nur wenige derartige Fälle auffinden. Wie schon oben erwähnt, hat Weichselbaum aus zwei serösen Exsudaten Streptokokken durch Cultur erhalten. Leider fehlt aber jede weitere Angabe über den ferneren klinischen Verlauf dieser beiden Fälle.

Cornil und Babes[1]) citiren in ihrem Lehrbuch Bouchard, der in einer einfachen Pleuritis Mikroorganismen aufgefunden hat. Gilbert und Lion[2]) hatten nicht das Glück, die von ihnen in drei serösen Pleuritiden constatirten Mikroben weiter zu züchten.

In unseren beiden Fällen handelt es sich um secundäre, im Verlauf eines schweren Abdominaltyphus entstandene Rippenfellentzündungen, die beide den Staphyloc. pyog. alb. in Reincultur aufwiesen. Die Identität der Staphylokokken ist sowohl culturell, als auch durch Thierversuche festgestellt worden. Beide Exsudate blieben serös, wurden nicht eitrig, bei beiden trat vollständige Heilung ein. Meines Wissens sind dies die ersten Beobachtungen in der menschlichen Pathologie, in denen das Vorkommen von Staphylokokken, von Eiterungsmikroorganismen, ohne bestehende oder nachfolgende Eiterung

1) Les bactéries. Paris 1885.
2) Vgl. S. 371.

mit Sicherheit festgestellt ist. In der experimentellen Pathologie ist diese Thatsache schon längst bekannt und durch zahlreiche Thierversuche klargestellt. Schon Wegner[1]) zeigte, dass man in die Bauchhöhle von Kaninchen und Hunden wässrige Suspensionen von Kokken und Bacterien injiciren konnte, ohne Exsudation oder Eiterung zu erlangen. Ebenso kommt Grawitz[2]) auf Grund seiner zahlreichen Experimente zu dem Resultat, dass das normale Peritoneum eine verhältnissmässig grosse Menge von Mikroorganismen ohne jegliche Gefahr ertragen kann. Grawitz[3]) zeigte nun ferner in Gemeinschaft mit de Bary, dass auch der Staphylococc. pyog. aur. in Aufschwemmungen mit indifferenten Flüssigkeiten in das Unterhautzellgewebe eingebracht werden kann, ohne dass irgend eine schädliche Wirkung ausgeübt wird. Eiterung tritt nur dann ein, wenn der Stichkanal inficirt wird, oder wenn Umsetzungsproducte der pyogenen Bacterien in genügender Menge mit eingespritzt werden. Für die Pleurahöhle, die uns hier besonders interessirt, hat Kracht (l. c.) unter der Leitung von Grawitz die Frage nach der eitererregenden Wirkung der pyogenen Mikroorganismen in Angriff genommen. Er arbeitete hierbei nach demselben Plane, den Wegner und Grawitz für die Verhältnisse des Peritoneums befolgt hatten. Aus seinen Injectionsversuchen bei Hunden, Kaninchen und Mäusen geht zur Genüge hervor, dass Bacterien allein in nicht zu grosser Anzahl oder mit indifferenter Flüssigkeit gemischt keine eitrige Pleuritis hervorzurufen im Stande sind. Es erübrigt nur noch die Arbeit von Steinhaus[4]) über die Aetiologie der acuten Eiterungen zu erwähnen. Steinhaus hatte sich die Aufgabe gestellt, die ganze Eiterungsfrage einer eingehenden Nachprüfung zu unterziehen. Auch er kommt zu der Ansicht, dass die Eiterungskokken nur unter gewissen Bedingungen pyogen wirken. Welches sind diese Bedingungen? Diese Frage ist noch nicht gänzlich aufgeklärt. Grawitz und de Bary, Kracht u. A. sehen die Ursache des Nichteintretens der Eiterung in dem Umstande, dass die Bacterien zu schnell resorbirt und ausgeschieden werden. Nach den Versuchen von Schott[5]) und Kracht[6]) erfolgt

1) Chirurgische Mittheilungen über die Peritonealhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotomie. Archiv für klin. Chirurgie. XX. Bd. S. 50.

2) Statistischer und experimenteller Beitrag zur Kenntniss der Peritonitis. Charité-Annalen. XI. Bd. 1886.

3) Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündungen und Eiterungen. Virchow's Archiv. 108. Bd. S. 67.

4) Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889.

5) Archiv für Anatomie u. Physiologie. I. Bd. 1869.

6) l. c. S. 26—29.

aber die Aufsaugung selbst grösserer Flüssigkeitsmengen von der Pleurahöhle aus bei gesunden Thieren ganz prompt. Die Resorption geht so schnell vor sich, dass die Bacterien nicht Zeit haben, sich festzusetzen, nicht Zeit haben, Umsetzungsproducte zu erzeugen, mit Hülfe derer sie erst eigentlich in den Stand gesetzt werden, Eiterungen hervorzurufen. Ob von diesem Gesichtspunkte aus für unsere Fälle die Ungefährlichkeit der vorhandenen Staphylokokken in dem pleuritischen Exsudat zu erklären ist? Wohl kaum! Die Resorption kam hier keineswegs so schnell zu Stande, dass die Pilze nicht die Möglichkeit gehabt hätten, ihre gefährlichen Stoffwechselproducte in ausreichender Menge zu entwickeln. Es müssen entschieden andere Verhältnisse mitgespielt haben. Höchst wahrscheinlich ist es die Beschaffenheit des Exsudats, welches für das weitere Schicksal der Mikroorganismen maassgebend ist. Bietet ihnen dasselbe einen günstigen Nährboden und ist zugleich die Pleura durch irgend welche Schädlichkeit für die Kokkenwucherung vorbereitet, dann kann ein Empyem zu Stande kommen. Für gewöhnlich haben wir aber in den pleuritischen Flüssigkeiten schlechte Nährmedien, die wenig geeignet sind, die Weiterentwicklung der Bacterien zu fördern. Ausserdem ist es aber auch nicht unmöglich, dass zellenarme pleuritische Exsudate durch darin gelöste Substanzen direct bacterienfeindlich wirken. Wie dem aber auch sei, so viel steht durch unsere Beobachtungen fest, dass ein pleuritisches Exsudat Eiterkokken, Staphylokokken, in grosser Menge enthalten kann, ohne dass Eiterung hinzuzutreten braucht.

Diese Thatsache vermag auch vielleicht eine seltene klinische Erfahrung zu erklären, deren Deutung bis jetzt immer auf ziemliche Schwierigkeiten gestossen ist, nämlich das Vorhandensein einer eitrigen Peripleuritis bei bestehender seröser Pleuritis. Es ist sehr wohl möglich, dass es sich in derartigen Fällen um Exsudate gehandelt hat, die Eiterkokken aufwiesen, ohne selbst eitrig zu sein. Auf dem Wege der Lymphbahnen sind diese Kokken in das peripleuritische Gewebe gedrungen, haben hier günstigere Ernährungsbedingungen für ihr weiteres Fortkommen gefunden und dann eine eitrige Entzündung gesetzt, während die ursprüngliche Brutstätte serös blieb.

Sehr interessant ist noch die Anwesenheit des Staphyloc. pyog. alb. im Blute der Patientin (Fall V) während des Schüttelfrostes, welcher die Verschlimmerung im Krankheitszustande einleitete. Wir glaubten angesichts dieses Befundes eine Pyämie, vielleicht kryptogenetischen Ursprungs, vor uns zu haben. Allein es stellte sich auch im weiteren Verlauf des Typhus kein Symptom ein, das zu einer

solchen Annahme uns berechtigt hätte. Uebrigens war es uns später nicht mehr möglich, im Blute unserer Patientin Mikrobien nachzuweisen. Immerhin aber zeigt dieser Fall, dass der menschliche Organismus so gut wie der des Thieres es vermag, ohne weiteren Schaden, ohne das Zustandekommen einer metastatischen Localisation, selbst über Eiterkokken, die bereits im Blute circuliren, Herr zu werden. Vielleicht ist es gestattet, zur Erklärung dieser Thatsachen auf die Arbeiten von Nuttall[1]), Buchner[2]) und seinen Schülern hinzuweisen, die im Blutserum von Hunden und Kaninchen gelöste Stoffe nachgewiesen haben, welche sich als bacterienfeindliche, als bacterientödtende herausstellten.

II. Exsudate bei Pneumonie, Bronchopneumonie, Influenza.

Die zweite Gruppe unserer pleuritischen Exsudate, die nunmehr zur Besprechung kommen soll, sind die im Gefolge von Pneumonia crouposa oder Influenza (Influenza-Bronchopneumonie) entstandenen Pleuritiden. Wir glaubten dieselben gemeinsam abhandeln zu müssen, trotzdem sie streng klinisch genommen nicht dieselbe Aetiologie darbieten, weil bei ihnen allen, mit einer einzigen Ausnahme, bei positivem Ergebniss ein und derselbe Mikroorganismus, der Diplococcus pneumoniae Fränkel, aufgefunden wurde. Von diesem Gesichtspunkte der bacteriologischen Einheit aus ist also diese Zusammenfassung wohl berechtigt. Allein es war noch ein anderer Grund, der uns bewog, diese Eintheilung festzuhalten, nämlich die Sonderstellung, welche man gerade in der allerletzten Zeit für die pneumokokkischen Exsudate in Anspruch nahm, sowohl in Bezug auf ihre Prognose als auch in Bezug auf ihre Therapie.

Es standen mir a) 10 seröse (Fall VII—XVI) und b) 9 eitrige Ergüsse (Fall XVII—XXV) zur Verfügung. Die Untersuchung ergab bei den ersten 3 mal ein negatives Resultat (in allen 3 Fällen wurde nach der Krise erst eine Probepunction gemacht), 1 mal den Staphyloc. pyog. alb. allein, 1 mal gemeinsam mit dem Pneumoniediplococcus, sonst überall den Fränkel'schen Diplococcus in Reincultur. Der letztere wurde auch aus den 9 Empyemen durch die Züchtung erhalten.

Der klinische Verlauf dieser Fälle bot nichts Besonderes dar, so dass auf Krankengeschichten verzichtet werden kann. 3 seröse Exsudate zeigten sich, wie soeben erwähnt, von Mikroorganismen frei. Die Abimpfung hatte bei ihnen allerdings erst nach erfolgter

1) Zeitschr. für Hygiene. IV. Bd. S. 353.

2) Archiv für Hygiene. X. Bd. 1889. Heft 1 u. 2. und Münchner med. Wochenschrift. 1889. S. 590.

Krise stattgefunden. Vielleicht berechtigt uns dies zu der Annahme, dass zu gleicher Zeit mit der Lungenentzündung auch die Rippenfellentzündung zum Stillstand gekommen sei durch das Absterben der Pneumoniekokken, die ja, wie bekannt, sehr empfindliche und nur kurzlebige Mikroorganismen sein sollen. Ganz ausdrücklich will ich hier betonen, dass in den 3 erwähnten Fällen jeder Verdacht auf complicirende Tuberculose mit aller nur möglichen Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Das Verschwinden der Pneumoniekokken bei den serösen und den serös bleibenden pneumokokkischen Exsudaten nach dem Fieberabfall ist jedoch keineswegs eine constante Erscheinung. In einem Fall von Pleuropneumonie gelang es mir nämlich, sowohl vor als bis zum 8. Tage nach der Krise lebensfähige, virulente Fränkel'sche Kokken nachzuweisen.

Zwei der hierher gerechneten Pleuritiden (beide nach Influenza aufgetreten) zeichneten sich durch die Anwesenheit das Staphyloc. pyog. alb. aus, 1 mal in Reincultur, 1 mal in Gemeinschaft mit dem Diploc. pneum. Auch diese beiden Fälle behielten bis zu ihrer völligen Resorption ihren serösen Charakter bei, und in dieser Hinsicht dienen auch sie, ebenso wie die 2 oben bei Typhus beschriebenen Exsudate, als weiterer Beweis dafür, dass in einer pleuritischen Flüssigkeit Eiterkokken sich aufhalten können, ohne dass deswegen Eiterung sich einstellen muss.

Ebensowenig darf man aber als Regel aufstellen, dass die postpneumonischen Exsudate für gewöhnlich eitrig zu werden pflegen. Dies trifft nicht zu, wahrscheinlich sogar für die grösste Mehrzahl der Fälle nicht, denn sonst müssten wir nach Pneumonie noch viel mehr Empyeme zu sehen bekommen, als dies bis jetzt geschieht. Der Gehalt an Pneumoniekokken nach der Krise giebt uns noch lange keinen Anhaltspunkt dafür, ob aus dem serösen Exsudat ein Empyem werden wird oder nicht; ein viel sicheres Hülfsmittel sind und bleiben uns immer noch die abendlichen Temperatursteigerungen. Auch in dieser Beziehung zeigt sich, wie wir sehen, der Diplococc. pneum. Fränkel den Eiterkokken sehr ähnlich, so dass man kaum fehl gehen wird, ihn denselben gewissermaassen zuzuzählen.

Unsere 9 Empyeme nach Pneumonie und Influenza-Bronchopneumonie verdankten ebenfalls ihre Entstehung dem Diplococcus Fränkel. Das Krankheitsbild, der Verlauf dieser Fälle war nicht verschieden von dem der Staphylokokken- oder Streptokokkenempyeme, so dass klinisch ein wirklich verwerthbares differential-diagnostisches Merkmal wohl kaum besteht. Auffallend war uns nur die Massenhaftigkeit der Fibrinbeschläge auf beiden Pleurablättern. Ausser-

dem ist nicht zu leugnen, dass, wie dies auch Netter[1]) hervorhebt, die pneumokokkischen Empyeme eine sehr grosse Tendenz zur Verklebung und Absackung haben.

Die eitrige Umwandlung des Exsudats kann schon sehr früh von Statten gehen.

Ich habe einen Fall beobachtet und beschrieben[2]) mit doppelseitiger Pneumonie und linksseitigem Empyem bei einer Schwangeren, wo die am 3. Krankheitstage aus Indicatio vitalis vorgenommene Punction schon Eiter zu Tage förderte.

Auch Ewald[3]) beschreibt einen Fall, in welchem schon am 5. Tage nach Beginn der Pneumonie das Exsudat rein eitrig war, und Falkenheim[4]) erwähnt in seiner Arbeit über das Empyem einen ganz gleichen Befund aus der Naunyn'schen Klinik zu Königsberg. Interessant war der hiesige Fall noch dadurch, dass das 1 Tag vor dem Tode der Mutter geborene Kind ebenfalls an einer croupösen Pneumonie 47 Stunden nach seiner Geburt zu Grunde ging. Im Blut und in den infiltrirten Lungenpartien des Kindes waren massenhaft dieselben Pneumoniediplokokken vorhanden, wie im Empyemeiter der Mutter.

Die metapneumonischen Empyeme ergeben erfahrungsgemäss eine viel günstigere Prognose, als alle anderen Empyeme. Fränkel (l. c.) und nach ihm Netter (l. c.) erklären diese Benignität durch die biologischen Eigenschaften der Pneumoniemikrokokken, deren Culturen sich selbst überlassen nach einigen Tagen absterben und die in relativ kurzer Zeit durch die Einwirkung etwas höherer Temperatur ihrer pathogenen Eigenschaften verlustig gehen. Für die genuine croupöse Lungenentzündung mit ihrem cyklischen Verlauf, mit ihrer nach wenigen Tagen erfolgenden Krise schienen die culturellen Eigenthümlichkeiten des Pneumococcus wohl zu passen; wie verhält es sich aber mit den Exsudaten, welche die Träger dieser selben Bacterienart sind? Hier sind andere Bedingungen für das Wachsthum, für die Wucherung der Kokken gegeben wie in der Lunge, und so sehen wir denn in der That, dass dieselben erheblich längere Zeit in ihnen leben, d. h. pathogen bleiben können. Diese Frist kann bis über

---

1) l. c. Bulletins et mémoires de la société médicale. 1889.

2) E. Levy, Ueber intrauterine Infection mit Pneumonia crouposa. Dieses Archiv. XXVI. Bd. S. 155.

3) Weitere Bemerkungen zur operativen Behandlung der Pleuritis. Charité-Annalen. II. Bd. S. 178. 1875.

4) Zur Lehre vom Empyem in Naunyn's Mittheilungen aus der medicinischen Klinik zu Königsberg. 1889. S. 193.

3 Monate andauern, wie einer meiner Fälle beweist, in welchem 14 Wochen nach überstandener Pneumonie bei einem 8jährigen Mädchen das Empyem operirt wurde und wo der Eiter massenhaft den Fränkel aufwies. Die damit geimpften Thiere, Kaninchen und Mäuse, starben nach 2mal 24 Stunden unter dem bekannten septicämischen Symptomenbild. Ein einziger derartiger Fall genügt meines Erachtens, um zu zeigen, dass der Diploc. pneum. Fränkel im Stande ist, lange Zeit Eiterungsprocesse zu unterhalten, und dass es auch hier nicht erlaubt ist, wie dies Netter thut, aus den Culturen im Reagensglas ohne Weiteres bindende Analogieschlüsse für die menschliche Pathologie zu ziehen. Die Benignität der nach Pneumonie entstandenen Empyeme ist übrigens bereits vor der Zeit, in der genaue bacteriologische Untersuchungen gemacht werden konnten, von verschiedener Seite betont worden. Gerhardt[1], der zuerst die Bezeichnung metapneumonisch für die in Rede stehenden Empyeme in die medicinische Terminologie einführte, hat schon 1881 auf den relativ gutartigen Verlauf dieser Erkrankung hingewiesen und damals bereits die Ansicht aufgestellt, das viele derartige Fälle durch Durchbruch in die Lunge zur Heilung kommen könnten. Es darf daher nach ihm keineswegs gewagt erscheinen, wenn aus diesen Erwägungen die Regel entnommen wird, bei Empyemen nach Pneumonie in Erwartung solch günstiger Ausgänge zu operativen Eingriffen möglichst spät erst sich zu entscheiden.

Leyden erklärt 1885 in einer Verhandlung der Berliner Gesellschaft für innere Medicin die purulenten Exsudate nach Lungenentzündung für eine besondere Form von Empyem. Dasselbe wird oft spontan resorbirt und erheischt nur selten die Radicaloperation. Nur ausnahmsweise, und damit steht Leyden in Widerspruch mit den meisten Autoren, die mit dieser Frage sich beschäftigt haben, kommt es zum Durchbruch in die Lunge und Aushusten des Empyems.

Nachdem so einmal die Sonderstellung und die verhältnissmässige Gutartigkeit der eitrigen pneumonischen Pleuritiden beinahe allgemein angenommen war, wurden auch bald Stimmen laut, welche die Thoracotomie, die in Deutschland durch das Verdienst von Roser[2], Kussmaul[3]) und Bartels[4]) eingeführt worden war, verwarfen.

1) Verhandlungen der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg. 1881. XV. Bd.

2) Zur Operation des Empyems. Archiv für Heilkunde. 1865.

3) 16 Beobachtungen von Thoracocentese bei Pleuritis, Empyem und Pyopneumothorax. Deutsch. Arch. f. klin. Med. IV. Bd. 1868.

4) Ueber die operative Behandlung der entzündlichen Exsudate im Pleurasack. Deutsch. Arch. f. klin. Med. IV. Bd. 1868.

An ihre Stelle sollte für gewisse Empyeme, und damit sind in erster Linie die metapneumonischen gemeint, ein weniger eingreifendes Verfahren treten. Die Punction mit nachfolgender antiseptischer Ausspülung, wie sie von Baetz[1]) und Kaschimura[2]), später von Senator[3]) empfohlen worden war, ist bald verlassen worden. Die Ausspülung sollte einerseits den Zweck haben, das Exsudat so ausgiebig wie möglich zu entleeren, andererseits den zurückbleibenden Eiter zu verdünnen und ihn so der Resorption zugänglicher zu machen, ein Verfahren, das zuerst wohl von Hoppe-Seyler[4]) in die Therapie eingeführt worden war, durch den Vorschlag, warme Kochsalzlösung in die Pleura einströmen zu lassen. Alle diese Irrigationen haben nichts oder nur Weniges geleistet, da mit ihnen eine gründliche Desinfection der Pleura nicht zu erreichen ist.

In neuester Zeit concurrirt wohl am meisten mit der Radicaloperation die sogenannte Punctionsdrainage, die Drainage mit permanenter Aspiration, wie sie schon seit langer Zeit im Hamburger allgemeinen Krankenhause von Bülau bei einfachem und tuberculösem Empyem angewandt wurde. Die Bülau'sche Methode wurde erst durch die Veröffentlichungen von Jaffé[5]) und Hertz[6]) bekannt, sie ist dann besonders von Immermann[7]) auf das Dringendste empfohlen worden. Augenblicklich herrscht noch eine grosse Differenz der Ansichten in der Methodik der Empyembehandlung. Die Referate und die daran geknüpften Debatten auf dem V. Congress für innere Medicin in Wiesbaden 1886 haben dies gezeigt, und nicht weniger die Verhandlungen, die erst vor Kurzem auf demselben Congress (IX) in Wien über denselben Gegenstand stattgefunden haben.

Leyden, Curschmann treten sehr warm für die Bülau-Immermann'sche Punctionsdrainage ein, während Ewald, Schede und Ziemssen hinwiederum die Radicaloperation befürworten. In

---

1) Ueber Behandlung des Empyems ohne Incision. Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 3.

2) Behandlung des Empyems durch Punction mit Ausspülung. Ebenda.

3) Zur Kenntniss und Behandlung des Pneumothorax mit und ohne Flüssigkeitserguss nebst Bemerkungen über operative Entleerung von Empyemen. Zeitschrift f. klin. Med. II. Bd. 1881.

4) Ueber seröse Transsudate. Virchow's Archiv. 9. Bd. 1856.

5) Ueber subphrenische Abscesse nebst Bemerkungen über die Operation des Empyems. Deutsch. med. Wochenschr. 1881. Nr. 16.

6) Ueber die Behandlung des Empyems bei phthisischen Individuen mittelst Punction und permanenter Aspiration. Deutsche med. Wochenschr. 1882. Nr. 11.

7) Zur Frage der operativen Behandlung seröser und eitriger pleuritischer Ergüsse. Deutsche med. Wochenschr. 1887. Nr. 9.

einer kurze Zeit vor dem Wiener Congress erschienenen Publication erklärt Pel[1]) die Radicalincision als die bei Weitem zweckmässigste Methode, da sie allein bestimmbare Resultate gewähre. Die Frage nach der operativen Behandlung des Empyems scheint also noch keineswegs abgeschlossen zu sein. Der Thoracotomie steht bei gewissen Empyemen die einfache Punction (Netter) oder die Punction mit permanenter Aspiration (Immermann) entgegen.

Und gerade die metapneumonischen Empyeme sind es, welche besonders in Frankreich den Anstoss dazu gegeben haben, die Rippenresection, die eben erst sich eingebürgert hatte, wieder zu verlassen. Deswegen erschien uns die Behandlung dieser Frage bei Gelegenheit der Besprechung der pneumokokkischen Exsudate am meisten am Platze zu sein. Netter[2]) verlangt für die Stellung der Prognose und für die Feststellung der einzuschlagenden Therapie die bacteriologische Untersuchung aller eitrigen pleuritischen Exsudate. Ergiebt dieselbe den Diplococc. pneum. Fränkel, so ist die Prognose eine günstige, dann wird man auch mit Punctionen allein auskommen.

So einfach und bestechend dieser Satz zu sein scheint, so ist er doch bei näherer Betrachtung viel zu schematisch gehalten. Es ist ja allerdings richtig, die pneumokokkischen Empyeme geben die günstigste Prognose, sie können nach Durchbruch in die Lunge ohne Schaden ausgehustet werden, sie können selbst resorbirt werden, sie können auch einmal durch Punction heilen, aber ob dies für alle Fälle gilt? Sicherlich nicht. Der Pneumococcus hat, wie schon oben erwähnt, im menschlichen Organismus nicht immer die beschränkte Lebensdauer wie in den Culturen. Er kann unter Umständen, die wir bis jetzt näher nicht kennen, lange Zeit lebensfähig, virulent und pyogen bleiben, wie dies nicht wenige Beobachtungen sowohl für das Empyem, als auch für die Eiterung im Processus mastoideus nach Otitis media lehren. Es ist also a priori nicht abzuleiten, dass wegen der Anwesenheit allein des Pneumoniediplococcus die betreffenden Empyeme eine günstige Prognose zu beanspruchen haben. Fernerhin ist nicht jeder beschäftigte praktische Arzt in der Lage, die purulenten Pleuritiden seiner Praxis bacteriologisch zu untersuchen, um schlüssig zu werden, welches Heilverfahren er einschlagen soll. Dann könnte man ja den Satz so formuliren, dass jedes Empyem, welches

1) Bemerkungen über die Behandlung der Pleuraempyeme. Zeitschr. f. klin. Med. XVII. Bd. 1890. Heft 3 u. 4.

2) De l'utilité de la bactériologie pour le prognostic et le traitement des pleurésies purulentes. Société médicale des hôpitaux. (16. Mai 1890, nach einem Sitzungsbericht der Semaine médic. 1890. No. 22).

seine Entstehung einer vorausgegangenen Pneumonie verdankt, durch ein weniger eingreifendes Verhalten, als es die Radicaloperation darstellt, behandelt werden soll. Damit wäre aber ebensowenig, wenn nicht noch viel weniger gewonnen; denn es kann in einem metapneumonischen Exsudat sehr wohl eine Mischinfection stattgefunden haben; neben dem Diplococc. pneum. hat sich vielleicht der Streptoc. pyog. oder ein Staphylococc. angesiedelt. Dann wäre die Prognose zum grossen Theil doch von dem begleitenden Mikrobion abhängig. Ausserdem ist es noch keineswegs sicher, ob nicht einzelne Empyeme nach Lungenentzündung andere Eiterungserreger aufweisen können, als den Pneumococcus, gerade so gut, wie die Pneumonie selbst nach den Untersuchungen von Weichselbaum (l. c.) noch durch verschiedene Mikroorganismen, den Streptococcus, den Diplobacillus pneum. Friedländer, den Staphylococcus hervorgerufen werden kann. So fand auch Stern[1]) in 2 typischen Pleuropneumonien Reinculturen von Streptokokken.

Der Eiter der metapneumonischen Empyeme ist, wie dies schon Fränkel hervorhebt, eigenthümlich dicklich, beinahe von schleimiger Beschaffenheit. Seine Entleerung durch Punction ist, wie ich mich wiederholt überzeugt, nicht leicht. Auch Immermann erwähnt es in seinem Referat auf dem IX. Congress für innere Medicin zu Wien ausdrücklich, dass in solchen Fällen, besonders wenn noch Adhärenzen bestehen, die Entleerung des Exsudats nach Bülau nicht selten auf Schwierigkeiten stosse. Die Fibrinmassen, die Schwarten, die beinahe regelmässig in jedem metapneumonischen Empyem sich vorfinden, können weder durch die Punction, noch durch die Punction mit Aspiration entfernt werden. Ist es doch selbst nach der Rippenresection oft nicht leicht, die Fibrinfetzen mit dem Finger oder mit dem Stielschwamm zu entfernen. Es bleiben also nach diesen milden Verfahren auch dann, wenn das Exsudat nicht wieder erscheint, pathologische Producte in der Pleurahöhle zurück, die vielleicht nicht immer für den Gesammtorganismus gleichgültig sind.

Nach allen diesen Erwägungen glauben wir nicht in der Lage zu sein, für die metapneumonischen Empyeme ein besonderes therapeutisches Verfahren anempfehlen zu dürfen. Gerade so gut wie die anderen müssen auch sie nach dem jedesmaligen Verlauf, nach dem Fieber, der Dyspnoe, der Schwere, der Allgemeininfection beurtheilt werden. Ich muss es nach unseren Erfahrungen bestreiten, dass ein

1) Ueber primäre und secundäre Infection am Beispiel der Lobärpneumonie s. B. Naunyn, Königsberger Mittheilungen. 1888. S. 1.

pneumokokkisches Empyem nach einfacher Punction heilt; in den Fällen, welche auf diese Weise behandelt wurden, musste 1—6—8 Wochen später die Radicaloperation angeschlossen werden. Damit soll jedoch nicht gesagt sein, dass die Bülau'sche Aspirationsdrainage ganz und gar zu verwerfen ist. Ich glaube im Gegentheil, dass sie für bestimmte Fälle unter bestimmten Umständen, z. B. für bilaterale Empyeme, für gewisse Formen von tuberculösem Empyem, einen hohen therapeutischen Werth besitzt. Das metapneumonische Empyem giebt auch bei der Rippenresection die schönsten Erfolge. Von unseren 8 operirten Kranken starb 1 (Fall von Dementia paralytica). Die früheren Erfahrungen auf der Naunyn'schen Klinik zu Königsberg sprechen ebenfalls sehr zu Gunsten dieser Ansicht. Von den 25 pneumonischen Empyemen ging dort nur 1 nach der Operation zu Grunde. Die Difformität des Thorax, welche nach der Operation frischer Empyeme so häufig eintreten soll (bei alten ist sie ja nicht zu vermeiden und ihr Eintreten sogar erwünscht) ist bei subperiostaler Rippenresection und richtiger Nachbehandlung sicherlich zu vermeiden. Die Wiederentfaltung der Lunge geht trotz des durch die Rippenresection gesetzten offnen Pneumothorax unter dem aseptischen Verband sehr bald von Statten, wenn nur die Lunge noch ausdehnungsfähig, d. h. wenn nur das Empyem nicht zu alt ist. Die Kranken müssen, sobald sie andauernd fieberfrei sind, das Bett verlassen und, wenn auch anfangs vorsichtig, so doch systematisch Athemübungen mit der kranken Thoraxhälfte anstellen. Dies wird am besten durch das Schreiber'sche[1]) Compressorium erreicht, welches auf der gesunden Seite angelegt ein einseitiges Respirationshinderniss schafft und die Ausdehnung der kranken Lunge ausgiebiger sich gestalten lässt. Sehr günstig für die Wiederentfaltung der Lunge und zugleich ausgezeichnet gegen die üblen Zufälle bei der Operation grosser Empyeme wirkt folgendes von F. Fischer[2]) warm empfohlenes Verfahren. Nach Resection der Rippe wird die Pleura durch Punction mit einem Troicart oder einer spitzen Hohlsonde geöffnet und das grösste Gewicht auf die möglichst langsame Entleerung des Eiters gelegt, welch letztere sehr häufig unterbrochen wird. Erst wenn kein Eiter mehr sich entleert, wird die Operation vollendet.

Bevor wir die metapneumonischen Pleuritiden verlassen, noch

1) Studien und Grundzüge der rationellen localen Behandlung des Respirationsapparates. Zeitschr. f. klin. Med. 1887. XIII. Bd.

2) Die Behandlung des Empyems nebst Bemerkungen über die Dislocation der Brust- und Bauchorgane bei grossem pleuritischen Exsudate. Habilitationsschrift. Strassburg 1886.

ein Wort über die sogenannten pneumokokkischen Exsudate ohne vorausgegangene Pneumonie. Dasselbe scheint in der That vorzukommen, wie aus den Beobachtungen von Netter (l. c.) und Weichselbaum[1]) hervorgeht. Am häufigsten trifft man dasselbe im Kindesalter, doch ist hier die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass eine Lungenaffection, die ja bei Kindern so ausserordentlich häufig übersehen wird, vorausgegangen ist.

III. Exsudate bei Lungentuberculose.

Die tuberculösen Pleuritiden waren nächst den pneumonischen am zahlreichsten vertreten. 14 Fälle kamen in unsere Beobachtung, 13 seröse Exsudate (Fall XXVI—XXXVIII) und 1 Empyem (Fall XXXIX). 10mal wurde die Tuberculose durch Nachweis der Tuberkelbacillen im Sputum mit Sicherheit festgestellt, in den 4 anderen Fällen war nach der Anamnese und dem ganzen Krankheitsverlauf an der Aetiologie wohl kaum zu zweifeln. Die angestellten Züchtungsversuche verliefen sammt und sonders resultatlos. Alle mit den Probepunctionsflüssigkeiten beschickten Glycerin-Agarröhrchen blieben steril und zeigten auch nach 3wöchentlichen Verbleiben im Brütofen kein Wachsthum von Mikroorganismen. Unser negativer Befund ist also übereinstimmend mit demjenigen aller Autoren, die auf diesem Gebiet gearbeitet haben. Fränkel (l. c.), Gilbert und Lion (l. c.), Netter (l. c.), sie alle haben bei der Durchforschung von tuberculösen Pleuritiden und Empyemen negative Resultate zu verzeichnen gehabt; niemals ging in ihren Culturen der Tuberkelbacillus von Koch auf. Dieses negative Ergebniss steht im Einklang mit der Thatsache, dass auch im Eiter chronischer tuberculöser Abscesse Bacillen des Oefteren vermisst werden. Schon Ogston[2]) konnte dies constatiren, und auch Rosenbach[3]) erhielt unter 5 Züchtungsversuchen nur 2 positive Resultate. Aehnliche Erfahrungen haben Garré[4]) u. A. gemacht. Der directe Nachweis von Tuberkelbacillen in den pleuritischen Flüssigkeiten durch Färbung nach der Modification von Ehrlich stösst ebenfalls auf nicht geringe Schwierigkeiten. Es ist mir leider nie gelungen, auch indem ich genau nach den Vorschriften verfuhr, die Ehrlich[5]) gerade für diese Fälle giebt, in irgend einer der mir zur Verfügung stehenden Pleuritiden Tuberkelbacillen aufzufinden.

1) Ueber seltenere Localisationen des pneumonischen Virus. Wiener klin. Wochenschr. 1888.

2) Ueber Abscesse. Archiv f. klin. Chirurgie. XXV. Bd. 1880.

3) l. c. S. 31.

4) Zur Aetiologie der kalten Abscesse. Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 34.

5) Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 31.

Das Thierexperiment, die Ueberimpfung der in Rede stehenden Flüssigkeiten auf besonders empfängliche Thiere (Meerschweinchen) entspricht auch nicht den Erwartungen, die man anfangs auf sie setzte. Kelsch und Vaillard (l. c.) erzielten auf diesem Wege nur 1mal auf 10 eine experimentelle Tuberculose, Gilbert und Lion (l. c.) niemals. Allerdings ist wieder zu bemerken, dass Gombault und Chauffard (l. c.) auf 19 Versuche 10 Erfolge zu verzeichnen hatten. Jedenfalls geht aus dem Vorhergehenden das Eine hervor, dass der Tuberkelbacillus in evident tuberculösen Pleuritiden vollständig fehlen kann. Dies wird vorzugsweise, wie Kelsch und Vaillard annehmen, da stattfinden, wo die Tuberkelknötchen sich mit fibrinösen Kapseln umgeben und wo sie nicht zum käsigen Zerfall neigen. Hoffa[1]) fand in dem Empyemeiter von 2 Tuberculösen und Fränkel[2]) in 1 Fall Streptokokken. Wir werden kaum fehl gehen, wenn wir, trotz der entgegengesetzten Meinung Hoffa's, diese Befunde als Secundärinfection bezeichnen, die erst nachträglich zu dem ursprünglich tuberculösen Process hinzugetreten ist. Ein Empyem aber nach dem Vorgang Netter's[3]) als tuberculös zu bezeichnen, wenn dasselbe nur Staphylokokken enthält, entspricht entschieden nicht den thatsächlichen Verhältnissen. Der Staphyloc. pyog. aur. und alb. findet sich nicht nur in Mischinfection mit anderen Mikroorganismen zusammen in Pleuraexsudaten, sondern nach unseren Untersuchungen sehr oft auch als einziger und alleiniger Krankheitserreger.

Der Verdacht auf Tuberculose bei einem eitrigen Erguss ist nur dann gerechtfertigt, wenn aus demselben durch die Züchtung keine eiterungserzeugenden Organismen gewonnen werden können.

Der negative Bacterienbefund hat also für das Empyem eine grosse diagnostische Bedeutung. Für die serös-fibrinösen Exsudate gilt diese Regel jedoch nicht.

IV. Exsudate bei Gelenkrheumatismus.

Rheumatismus artic. ac. war nur in 1 unserer Fälle (XL) die Ursache der Pleuritis. Das Exsudat war von Mikroorganismen frei. Einen Theil der Probepunctionsflüssigkeit überimpfte ich nach dem Vorgang von Gilbert und Lion[4]) in Kalbsbouillon; ich war aber trotzdem nicht im Stande, den von diesen Autoren beschriebenen,

1) l. c. S. 77.
2) l. c. S. 183.
3) l. c. Semaine médicale.
4) l. c. S. 669.

kurzlebigen Kettencoccus wiederzufinden, den dieselben auch aus dem circulirendem Blut und aus dem Urin von Rheumatikern gewonnen hatten. Das Blut unseres Patienten enthielt ebenfalls keine Kokken.

V. Exsudate bei Herzfehlern.

4 Pleuritiden waren nach schwerem, nicht compensirtem Vitium cordis entstanden (Fall XLI—XLIV), darunter 2 hämorrhagische im Anschluss an einen Lungeninfarct. Nur bei dem einen hämorrhagischen Exsudat wurden Mikroorganismen, und zwar der Staphyloc. pyog. alb. nachgewiesen. Der Patient — es handelte sich um eine recurrirende Endocarditis bei alter Aorteninsufficienz — starb übrigens 1 Tag nach der Punction. Die Anwesenheit des weissen Traubencoccus in dem Pleuraexsudat ist in diesem Falle nicht schwer zu deuten. Der den Infarct verursachende Thrombus war höchst wahrscheinlich der Träger des Staphylococcus gewesen, der seinerseits die Ursache der acuten Exacerbation des alten Herzleidens abgegeben hatte.

VI. und VII. Exsudate nach Nephritis. Exsudate nach malignen Neubildungen.

Eine Pleuritis, welche als Complication von chronischer diffuser Nephritis auftrat (Fall XLV), zeigte keine Organismen. Ebenso war auch das Züchtungsexperiment in 3 kleinen Ergüssen nach malignen Neubildungen (1 malignes Lymphom, 2 Gallenblasen- und Lebercarcinome) ein vergebliches (Fall XLVI—XLVIII).

VIII. Exsudate aus verschiedener Ursache.

Die letzten der zu besprechenden Fälle umfassen Empyeme, die alle an ausserhalb der Pleurahöhle befindliche Infectionsherde anschliessend sich entwickelt hatten.

Zunächst 1 rechtsseitiges sero-purulentes, kleines Exsudat (Fall XLIX), dessen Ausgangspunkt eine Pyelonephritis rechts darstellte. Auf den Platten wächst allein der Staphyloc. pyog. alb. Verlegung in die chirurgische Klinik, dort Exstirpation der rechten Niere durch Herrn Prof. Lücke. Nach 6 Wochen verlässt Patient geheilt das Krankenhaus; die Pleuritis rechts ist nich mehr nachweisbar. Höchst interessant ist dieser Fall durch das Zurückgehen eines purulenten Exsudats ohne jeglichen directen Eingriff nach der Entfernung des ursprünglichen Krankheitsherdes.

Wie diese Erscheinung zu erklären, lässt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Vielleicht ging der Abfluss der Eiterkörperchen

und der Kokken auf dem Wege der Lymphbahnen durch das Zwerchfell nach der Operationswunde im Abdomen hin von Statten. Ausserdem, und dies ist nicht das minder Wichtige, zeigt dieser Fall, dass ein Staphylokokkenempyem ohne ein eingreifendes Verfahren zur Ausheilung gelangen kann. Diese Eigenschaft ist also nicht ein ausschliessliches Attribut der pneumokokkischen Empyeme.

Wir verfügen noch über einen ganz analogen Fall aus der hiesigen med. Klinik, nur mit umgekehrter Reihenfolge der Symptome. Nach einer ausgedehnten Pelviperitonitis, ausgehend von einer Perityphlitis, hatte sich bei einem 35 jährigen Taglöhner ein grosses rechtsseitiges Empyem eingestellt. Dasselbe wird auf der chirurgischen Klinik operirt und mit der Heilung der Pleuraeiterung geht in gleichem Schritt die Resorption der bedeutenden Exsudatmassen im kleinen Becken vor sich. Leider war bei diesem Patienten die bacteriologische Untersuchung nicht gemacht worden.

Die übrigen 5 Fälle (Fall L—LIV) vertheilen sich folgendermaassen: 1 Empyem als pyämische Localisation nach Vereiterung der Cowper'schen Drüsen und Phlegmone des periurethralen Gewebes bei einem Potator mit Lebercirrhose; 1 traumatisches Empyem nach Sichelverletzung der Pleura; 2 Empyeme nach Bronchopneumonie; 1 Empyem nach abgesackter linksseitiger Peritonitis. Später stellte sich in dem letzteren Falle noch eine Kothfistel ein und kurze Zeit vor dem Tode war auch eine Communication zwischen der Pleura und dem Dünndarm vorhanden.

Bei allen diesen Patienten wurde die eitrige Pleuritis durch den Staphyloc. pyog. alb. erzeugt. Nur in dem einen Fall mit Kothempyem war im Eiter noch ein saprogener Diplococcus nachweisbar, der die Gelatine stark verflüssigte und dessen Culturen auf Agar ein sehr üppiges Wachsthum zeigten. 2 unserer Patienten starben: der Fall von Pyämie und das Kothempyem. Bei der Autopsie des letzteren wurde Beckencaries und eine ausgedehnte Tuberculose des Darmtractus constatirt. Für die tuberculöse Natur des Empyems liessen sich keine Anhaltspunkte finden; dasselbe war wahrscheinlich durch das Fortkriechen des rein eitrigen Entzündungsprocesses durch das Zwerchfell hindurch entstanden.

Ein und dieselbe pyogene Spaltpilzart, nämlich der weisse Traubencoccus, war der ausschliessliche Insasse der 6 letzten Empyeme. Wenn wir auch das eine Exsudat als vielleicht der Tuberculose verdächtig ausschliessen, so geht doch aus dem Untersuchungsresultat der 5 anderen zur Genüge hervor, dass es Empyeme giebt, welche durch den Staphylococcus hervorgerufen werden. Dass Netter unter seinen

zahlreichen Fällen kein einziges reines Staphylokokkenempyem gehabt hat, ist nur vom Zufall abhängig gewesen und entscheidet noch nicht, wie es die Meinung des französischen Autors ist, für das Nichtvorhandensein eines derartigen Empyems. Dem Staphylococcus für die eitrige Pleuritis die einzige Rolle einer nachträglichen Secundärinvasion zuzuschreiben, ist nicht gestattet; dies entspricht für das Empyem ebensowenig den Thatsachen, wie für die an anderen Orten vorkommenden Eiterungsprocesse.

Am Ende dieser Arbeit mag es mir gestattet sein, der besseren Uebersicht halber die Schlussfolgerungen, welche sich aus unseren Untersuchungen ergeben, kurz zusammenzufassen.

I. In der grossen Mehrzahl aller serös-fibrinöser Pleuritiden erweist sich das Exsudat von Mikroorganismen frei.

II. Die Abwesenheit von Mikroorganismen in eitrigen Exsudaten lässt mit der allergrössten Wahrscheinlichkeit den Schluss ziehen, dass ein tuberculöser Process vorliegt.

III. Die Anwesenheit des Staphyloc. pyog. in serösen pleuritischen Exsudaten beweist keineswegs bestimmt, dass eine eitrige Metamorphose eintreten wird. Die Ergüsse können trotzdem, wie in 4 von unseren Fällen, sich wieder vollständig zurückbilden.

IV. Es giebt Empyeme, die durch Staphyloc. pyog. allein bedingt werden. Unter Umständen kann auch solch ein staphylokokkisches Empyem ohne Radicaloperation zur Ausheilung gelangen.

V. Der Befund von Diplococc. pneum. Fränkel in serösen metapneumonischen Exsudaten nach der Krise beweist nicht, dass dieselben sich in eitrige umwandeln werden.

VI. Das ausschliessliche Vorhandensein des Fränkel'schen Pneumococcus in Empyemen ergiebt meist eine gute Prognose. Die zweckmässigste Therapie der pneumokokkischen Empyeme ist trotzdem die Radicaloperation. Sämmtliche andere Verfahren sind wegen der dicken, schleimigen Beschaffenheit des Eiters und wegen der Neigung dieser Exsudate, sich abzusacken, mit grossen Schwierigkeiten und Hindernissen in ihrer Ausführung verknüpft. Der Diplococc. pneum. Fränkel kann in diesen Empyemen sicher bis zu 3½ Monaten seine ungeschwächte Virulenz beibehalten.

---

63. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte.

Bremen, 15—20. September 1890.

Programm.

Die 63. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte wird, gemäss dem Beschlusse der vorjährigen Versammlung zu Heidelberg, vom 15.—20. September d. J. in Bremen tagen.

Die unterzeichneten Geschäftsführer beehren sich, hiermit alle Naturforscher, Aerzte und Freunde der Naturwissenschaften zum Besuche der Versammlung einzuladen und ihnen nachstehend die allgemeine Tagesordnung vorzulegen.

Die 3 allgemeinen Sitzungen werden in dem grossen Saale des Künstlervereins, die Sitzungen der Abtheilungen in den dem Künstlervereine fast unmittelbar benachbarten Räumen des Gymnasiums und Realgymnasiums (der sogenannten Handelsschule) stattfinden.

Jeder Theilnehmer an der Versammlung entrichtet einen Beitrag von 12 Mark und erhält dafür eine Festkarte, ein Abzeichen und die für die Versammlung bestimmten Druckschriften; zugleich erwirbt er damit Anspruch auf die Lösung von Damen-Festkarten zum Preise von 6 Mark.

Eine Ausstellung wissenschaftlicher Apparate, Instrumente und Präparate wird diesmal mit der Versammlung nicht verbunden sein; dagegen werden einzelne interessante Apparate durch Abtheilung 32 (Instrumentenkunde) vorgeführt werden, worüber Näheres im „Tageblatte“ [1]) mitgetheilt werden wird.

Der Künstlerverein, die Gesellschaften „Museum“ und „Union“ haben alle Theilnehmer an der Versammlung nebst deren Damen als Ehrengäste zum Besuche ihrer Räumlichkeiten eingeladen. Der Vorstand der nordwestdeutschen Gewerbe- und Industrieausstellung gewährt in ähnlicher Weise allen Theilnehmern an den beiden Tagen, an welchen gesellige Vereinigungen im Parkhause stattfinden, freien Eintritt in die Ausstellung. — Durch vielseitiges Entgegenkommen stehen für den Schlusstag (Sonnabend den 20. Septbr.) Ausflüge nach der Wesermündung, nach Sylt und Norderney in Aussicht. Für die Theilnehmer, welche eine Besichtigung von Bremerhaven und eine Fahrt in See vorziehen, hat der Norddeutsche Lloyd in entgegenkommendster Weise Dampfer zur Verfügung gestellt.

---

1) Diesen Namen wird künftig nur das während der Versammlungstage erscheinende Anzeigeblatt führen, während der später erscheinende Bericht über die Vorträge in den Sitzungen die Bezeichnung „Verhandlungen“ erhalten soll.

Die Badeverwaltung von Sylt wird einen Dampfer in Bremerhaven bereit halten und gewährt den Theilnehmern freie Fahrt nach Sylt, Freiquartier daselbst und ein Banket. Der Norddeutsche Lloyd gewährt den Theilnehmern freie Fahrt nach Nordeney und freie Rückfahrt nach Bremerhaven; auch für Norderney sind Freiquartiere und andere Vergünstigungen durch ein dortselbst eigens gebildetes Festcomité in Aussicht gestellt.

Karten für das Festessen im Parkhause werden zum Preise von 5 Mark vom Empfangsbureau ausgegeben. Hinsichtlich der Ausgabe von Karten für den Festball und des Preises derselben wird das Erforderliche im „Tageblatt“ bekannt gemacht werden, ebenso auch alles Nähere bezüglich der geplanten Dampferfahrten.

An Wohnungen stehen ausser den grossen Hôtels zahlreiche zu miethende Privatquartiere, sowie voraussichtlich zahlreiche Freiquartiere zur Verfügung. Da aber der Fremdenverkehr im September wahrscheinlich ein sehr bedeutender werden wird, so müssen wir unseren auswärtigen Gästen dringend empfehlen, sich mit ihren desfallsigen Wünschen wo möglich vor Ende August an den Vorsitzenden des Empfangs- und Wohnungs-Bureaus, Herrn Hermann Frese (Ansgariikirchhof Nr. 1) zu wenden.

Das Empfangs- und Wohnungsbureau wird im Künstlerverein (nahe der Börse gelegen, von Bahnhofe aus mit der Pferdebahn „Bahnhof-Börse“ leicht zu erreichen) geöffnet sein am:

Sonnabend,	den 13. Septbr.,	Nachmittags von 4—8 1/2 Uhr,	
Sonntag	„ 14. „	Vorm. von 8—1 1/2 Uhr u. Nachm.	
Montag	„ 15. „	von 4—8 1/2 Uhr	

und an den folgenden Tagen an noch näher durch das „Tageblatt“ zu bezeichnenden Stunden.

Die Geschäftsführer

Dr. **H. Pletzer.** Prof. Dr. **Fr. Buchenau.**

Allgemeine Tagesordnung.

Sonntag, den 14. September.

Abends 8 Uhr: Gesellige Zusammenkunft mit Damen in den oberen Sälen des Künstlervereins.

Montag, den 15. September.

Morgens 9 Uhr: I. allgemeine Sitzung im grossen Saale des Künstlervereins.

1. Eröffnung der Versammlung durch den ersten Geschäftsführer; Ansprachen und Begrüssungen.
2. Vortrag von Herrn Geh. Rath Prof. Dr. A. W. v. Hofmann (Berlin): Ergebnisse der Naturforschung seit der Begründung der Gesellschaft.
3. Vortrag von Herrn Oberbaudirector Franzius (Bremen): Die Erscheinungen der Fluthwelle von Helgoland bis Bremen.

4. Vortrag von Herrn Prof. Dr. C. Chun (Königsberg i. Pr.): Die pelagische Thierwelt in grossen Tiefen.

Nachmittags 4 Uhr: Bildung und Eröffnung der Abtheilungen und event. Sitzungen derselben.

Abends: Gesellige Zusammenkunft im Parkhause.

Dienstag, den 16. September.

Sitzungen der Abtheilungen, Besichtigung von Instituten.

Abends: Fest in der Börse, gegeben vom Senat der freien Hansestadt Bremen.

Mittwoch, den 17. September.

Morgens 9 Uhr: II. allgemeine Sitzung im grossen Saale des Künstlervereins.

1. Vortrag von Herrn Prof. Dr. Ostwald (Leipzig): Altes und Neues in der Chemie.
2. Vortrag von Herrn Prof. Dr. Rosenthal (Erlangen): Lavoisier und seine Bedeutung für die Entwicklung unserer Anschauung von den Lebensvorgängen.
3. Vortrag von Herrn Hofrath Prof. Dr. C. Engler (Karlsruhe): Ueber Erdöl.
4. Angelegenheiten der Gesellschaft: Wahl des nächsten Versammlungsortes und der nächsten Geschäftsführer.

Nachmittags 5 Uhr: Festessen im Parkhause.

Donnerstag, den 18. September.

Sitzungen der Abtheilungen. Besichtigungen. Ausflüge in die Umgegend.

Abends: Festball im Künstlerverein.

Freitag, den 19. September.

Morgens 9 Uhr: III. allgemeine Sitzung im grossen Saale des Künstlervereins.

1. Angelegenheiten der Gesellschaft.
2. Vortrag von Herrn Oberbergrath Prof. Dr. Cl. Winkler (Freiberg i. S.): Die Frage nach dem Wesen der chemischen Elemente.
3. Vortrag von Herrn Dr. O. Warburg: Mittheilungen aus meinen Reisen nach Ost- und Süd-Asien.
4. Vortrag von Herrn Dr. Rode (dirigirender Arzt des Seehospizes auf Norderney): Die Kinderheilstätte auf Norderney.

Nachmittags: Sitzungen der Abtheilungen.

Abends: Zwanglose Zusammenkunft im Rathskeller.

Sonnabend, den 20. September.

Fahrten nach Bremerhaven und in See, nach Sylt und nach Norderney.

Redaction des Tageblattes:

(Bureau: Schünemann'sche Druckerei, zweite Schlachtpforte)
Dr. W. Müller-Erzbach. Dr. med. Gehle. Redacteur Ernst Keil.

Die Manuscripte aller Vorträge, deren Aufnahme in die „Verhandlungen" der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte gewünscht wird, sind spätestens bis zum Schlusse der Versammlung den Schriftführern der einzelnen Abtheilungen und von diesen dem Generalsecretär, Herrn Dr. Lassar (Berlin N. W., Karlstr. Nr. 19), in völlig druckfertigem Zustande einzuliefern.

XX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

24. Zur Lehre von der Wirkung der Salze.

Fünfte Mittheilung.

Untersuchungen über den Quellungsvorgang.

Von

Franz Hofmeister.

Bevor es denkbar ist, mit ausreichender Klarheit an die Frage heranzutreten, in welcher Art die Aenderung des Salzgehaltes der Gewebe deren physiologische Functionen beeinflusst, muss das physiologische Verhalten der Gewebe beim Zusammenbringen mit Salzlösungen wenigstens in seinen Grundzügen erkannt sein. In dieser Richtung haben frühere einschlägige Arbeiten [1]) insofern vorgearbeitet, als sie einen Ueberblick über das Verhalten der wichtigsten gelösten Zellbestandtheile, der Eiweisskörper und anderer colloider Stoffe den Salzen gegenüber vermittelten. Gelöste Colloidstoffe sind jedoch nicht die einzigen durch Veränderung des Salzgehaltes in ihrem physikalischen Verhalten betroffenen Gewebsbestandtheile. Vielmehr werden in noch höherem Maasse die ungelösten, aber von Wasser durchtränkten Stoffe, welche den Geweben ihre Form und Elasticität verleihen, durch Aenderungen des Wasser- und des Salzgehaltes beeinflusst. Wasseraufnahme und Wasserabgabe, „Quellung“ und „Schrumpfung“ der Gewebe, hat man von jeher zur Erklärung physiologischer und pharmakologischer Veränderungen herangezogen. Der Wunsch, Genaueres über diese Art Vorgänge zu erfahren, musste um so dringender sein, als sich bisher nur wenige Untersucher mit denselben befasst haben.

Meine mitzutheilenden Versuche schlossen sich zunächst solchen älteren, an thierischen Membranen angestellten Untersuchungen an.

1) Dieses Archiv. XXIV. Bd. S. 1 u. 247. XXV. Bd. S. 1.

Bald aber kam ich zur Einsicht, dass zu einem befriedigenden Verständniss nur durch Experimente an einem Material gelangt werden könnte, welches nicht den zusammengesetzten chemischen und mechanischen Bau thierischer Gewebe besitzt. Die hier bei Verwendung von Salzlösungen erhaltenen, zum Theil durchaus unerwarteten Resultate nöthigten mich dann, den einschlägigen Versuchen eine möglichst präcise quantitative Grundlage zu geben. In der Darstellung will ich den umgekehrten Weg als den logisch richtigen einhalten und demgemäss zunächst in der vorliegenden Mittheilung den Quellungsvorgang beim Zusammenbringen von homogenen quellbaren Stoffen mit Wasser, sodann in der nächsten (sechsten) Mittheilung die Quellung von homogenen Stoffen und von thierischen Membranen in Salzlösungen ins Auge fassen.

1. *Ueber den Begriff der Quellung.*

Unter Quellung oder Imbibition versteht man für gewöhnlich die Aufnahme von Flüssigkeit seitens eines festen Körpers, ohne dass eine chemische Veränderung desselben eintritt.[1] Sie geht stets mit einer Gewichtsvermehrung, in den meisten Fällen, wenn nicht immer, auch mit einer Volumvergrösserung des festen Körpers einher.

Für gewöhnlich fasst man unter Quellung oder Imbibition drei verschiedene Vorgänge zusammen, welche, wenn sie gleich sehr oft nebeneinander zur Geltung kommen, doch streng auseinanderzuhalten sind. Es sind dies die folgenden:

1. Eine poröse Masse nimmt in vorgebildete, nach aussen offene (daher meist mit Luft gefüllte) Hohlräume Flüssigkeit auf: capilläre Imbibition (Fick); so z. B. eine Thonmasse beim Tränken mit Wasser.

2. Eine poröse Masse nimmt in vorgebildete, abgeschlossene, mit löslichen Stoffen oder Flüssigkeit gefüllte Hohlräume durch Endosmose Flüssigkeit auf: Imbibition durch Endosmose. Diese Form von Imbibition lässt sich bei allen pflanzlichen und thierischen Geweben nachweisen, welche sich aus mit durchlässigen Membranen abgeschlossenen Elementen (Pflanzenzellen, Muskelschläuchen u. s. w.) zusammensetzen. Die Volumvergrösserung des einzelnen sich imbibirenden Elementes, z. B. einer Zelle, ist dabei jener zu vergleichen, welche eine

---

1) Die Auffassung ist nur insoweit zutreffend, als man unter „chemischen" Veränderungen nur solche versteht, welche sich nach bestimmten Gewichtsverhältnischen (Aequivalenten, Atomgewichten) vollziehen. Wer unter „chemischen" Veränderungen auch Vorgänge wie Lösung, Verdampfung, Tinction u. Aehnl. begreift, muss auch die Quellung als einen „chemischen" Process auffassen.

mit Salzlösung gefüllte verschlossene Thierblase beim Einbringen in reines Wasser erfährt.

3. Eine homogene porenfreie Masse nimmt unter Volumvergrösserung Flüssigkeit auf: moleculäre Imbibition (Fick). Hierher gehören die meisten schlechtweg als Quellung bezeichneten Vorgänge, soweit sie nicht pflanzliche oder thierische Gewebe, sondern chemische Stoffe betreffen, als: die Quellung des Leims, pflanzlicher und thierischer Schleimarten, der unlöslichen Eiweissstoffe u. s. f.

Beim Einbringen pflanzlicher oder thierischer Gewebe können alle drei Formen der Imbibition nebeneinander auftreten. Ein Muskel, der in destillirtes Wasser gebracht wird, nimmt einmal durch capilläre Imbibition Wasser in die Räume zwischen den Muskelfasern auf; auch die einzelnen histologischen Elemente, als Sarkolemm, Capillarwände, dürften eine Quellung durch moleculare Wasseraufnahme erfahren. Der Hauptantheil aber an der gesammten Volumzunahme des gequollenen Muskels fällt auf die durch Endosmose eingetretene Vermehrung des Inhalts der Muskelschläuche.

Von diesen drei Formen der Imbibition ist die capilläre auf die Gesetze der Oberflächenspannung, die endosmotische auf die Gesetze der Osmose zurückzuführen. Die moleculäre Quellung ist ein Vorgang eigener Art, der in die grosse und wichtige, aber bislang wenig studirte Klasse der Adsorptionserscheinungen gehört. Wenn ich im Nachfolgenden von Quellung schlechtweg spreche, so habe ich stets die echte Quellung, die moleculäre Imbibition Fick's im Auge.

2. *Gesetze der Quellung.*

Den bisher vorliegenden Untersuchungen lassen sich für das Verhalten quellbarer Stoffe gegen Wasser nachstehende Sätze entnehmen, welche mutatis mutandis auch für andere Lösungsmittel Gültigkeit haben dürften:

1. Ein quellungsfähiger Körper nimmt, in Wasser gebracht, eine endliche Menge desselben, bis zu einer nicht zu übersteigenden Grenze, dem Quellungsmaximum, auf (C. Ludwig[1])).

2. Das Quellungsmaximum ist abhängig von der chemischen Natur des Körpers sowohl, als der Flüssigkeit, von der Cohäsion und Elasticität des quellbaren Körpers, von der Temperatur und von der inneren Reibung der Flüssigkeit (C. Ludwig[2])).

3. Das Brechungsvermögen eines in Quellung befindlichen Kör-

1) Lehrbuch der Physiologie. I. Bd. S. 70.
2) Ebenda. S. 71.

pers (Leimcylinders, Krystalllinse) nimmt von aussen nach innen nach einem parabolischen Gesetze zu (L. Mathiessen[1]), A. Schwarz[2]).

4. Das Volumen des gequollenen Körpers ist kleiner als sein ursprüngliches Volumen mehr jenem der aufgenommenen Flüssigkeit. Die Quellung ist daher im Ganzen mit einer Volumverminderung verknüpft (Quincke[3])).

5. Die Quellung ist regelmässig von Wärmeentwicklung begleitet (Duvernoy[4]), E. Wiedemann und Lüdeking[5])).

Ueber den zeitlichen Verlauf der Quellung liegen bisher keine Untersuchungen vor. Denselben in seiner Beziehung zu den übrigen den Quellungsvorgang beeinflussenden Factoren klarzustellen, erscheint besonders aus zwei Gründen wünschenswerth; einmal vom physikalischen Gesichtspunkt, weil die Anziehung, welche zwischen den Molekeln des quellbaren Körpers und der Flüssigkeit bestehen muss, damit eine Quellung zu Stande kommt, in der Geschwindigkeit, mit der die Flüssigkeitsaufnahme erfolgt, einen objectiven Maassstab hat, ähnlich wie die chemische Verwandtschaft in der Reactionsgeschwindigkeit; sodann vom physiologischen Gesichtspunkt, weil es nothwendig ist zu wissen, wie rasch durch Wasser- oder Salzzufuhr Veränderungen in den Geweben auftreten, und wie rasch sie sich wieder ausgleichen können, wenn man beurtheilen will, ob sie geeignet sind, physiologische Störungen hervorzurufen. Die bei Quellungsversuchen von tage- und wochenlanger Dauer gesammelten Erfahrungen dürften nicht ohne Weiteres auf Verhältnisse des Organismus übertragbar sein.

3. *Methodisches.*

Zu meinen Versuchen dienten aus Agar-Agar oder Leim gegossene dünne Platten. Dieses Material wurde gewählt, weil es mir ausschliesslich um Untersuchung der echten Quellung (Fick's molecülärer Imbibition) zu thun, und nur bei Verwendung eines homogenen porenfreien Materials der Einfluss der capillären und endosmotischen Imbibition auszuschliessen war. Die benutzte Gelatine, sowie auch das Agar-Agar (nicht präparirtes) wurden zunächst mit destillirtem Wasser anhaltend gewaschen, wobei sie einen erheblichen Theil der in ihnen stets enthaltenen löslichen Verunreinigungen (Salze, Leimpepton u. s. w.) abgeben. Die in der Kälte gequollenen Massen

1) Archiv f. Ophthalmologie. XXXI. Bd. S. 2.
2) F. Exner's Repertorium der Physik. XXI. Bd. S. 702.
3) Pflüger's Archiv d. ges. Physiologie. III. Bd. S. 332.
4) Chemisches Centralbl. 1874. S. 428.
5) Wiedemann's Annalen. XXV. Bd. S. 145.

wurden dann in der Wärme gelöst, filtrirt, die klare Flüssigkeit zur Herstellung der Platten auf eine horizontal stehende Spiegelglasplatte gegossen, wobei die gewünschte Dicke der Platten durch Ausbreiten mit einem warmen Platindraht, oder durch Ueberschichten einer bereits halberstarrten, aber zu dünn gerathenen Platte mit einer neuen Schicht der Gallertlösung erzielt wurde.

Die Gewinnung klarer und völlig gleichartiger Gallertlösungen hat bei Gelatine keine Schwierigkeiten. Agargallerte jedoch bildet beim Eindampfen der Lösung leicht Häute, welche sich nachträglich schwer lösen, und wenn sie in die zu pressenden Platten gerathen, hier Ungleichheiten bei der Quellung veranlassen. Es treten an solchen sonst ganz glatten Platten bei stärkerer Wasseraufnahme Faltungen auf, zugleich werden dieselben wegen der Ungleichheit ihrer Elasticitätsverhältnisse brüchiger, beides Momente, welche die Handhabung bei den Versuchen, namentlich das Abtrocknen wesentlich erschweren. Auch ohne nachweisbare Ursache sieht man öfter an Agarplatten bei stärkerer Quellung körnige Unebenheiten auftreten, welche die Gewinnung richtiger Zahlen sehr beeinträchtigen. Es ist nicht immer leicht, diese Uebelstände ganz zu vermeiden. Trotzdem habe ich die grosse Mehrzahl meiner Versuche mit Agarplatten ausgeführt, weil die Resistenz dieses Materials gegen Fäulniss gestattet, den einzelnen Versuchen eine beliebige Dauer zu geben.

Die gegossenen Platten werden von der Glasplatte vorsichtig abgelöst, erst bei Zimmertemperatur, dann bis 100° getrocknet. Nach dem Trocknen betrug ihre Dicke nicht über 0,2 mm. Es wurden daraus mit einer scharfen Scheere unter Vermeidung der oft etwas verdickten und geschrumpften Ränder ovale oder stumpf rechteckige, ganz glattrandige Stücke geschnitten, deren Gewicht etwa 0,01 bis 0,05 g betrug.

Derartige im Exsiccator über Schwefelsäure aufbewahrte Plattenstücke dienten zu den nachstehenden Versuchen. Ihr Gewicht wurde genau ermittelt, dann wurden sie für eine bestimmte Zeit in Wasser von bekannter Temperatur gebracht, nach Ablauf dieser Zeit — möglichst auf die Secunde genau — zwischen Fliesspapier von dem anhängenden Wasser befreit. Dazu ist gewöhnliches Filterpapier zu hart und zu wenig hygroskopisch. Ich benutzte ein englisches weisses, sehr weiches, keine Fasern abgebendes, äusserst leicht Wasser aufnehmendes Papier, wie es zur Herstellung von Löschblättern käuflich zu erhalten ist.

Das Abtrocknen geschah durch Einbringen zwischen zwei solche Löschblätter und leichtes mehrfaches Darüberstreifen mit der flachen

Hand, und wurde so oft an neuen noch nicht benutzten Stellen des Papiers wiederholt, als die Platte noch nachweislich Wasser abgab. Dann wurde sie sofort in eine gewogene gut verschliessbare Glasdose gebracht und ihr Gewicht bestimmt. Um Zerreissung und Zerbröckelung der Platte zu vermeiden, ist es nöthig, sich zum Aufnehmen und Uebertragen der Platte aus einem Gefäss in das andere flacher breiter Spateln, wie sie bei Histologen in Verwendung stehen, zu bedienen und Pincetten thunlichst zu vermeiden. Die gesammten Hantirungen vom Herausnehmen der Platte aus dem Wasser bis zum Einbringen in die Glasdose müssen rasch vorgenommen werden, da sonst durch Wasserverlust an der Oberfläche eine nicht weiter controlirbare Gewichtsabnahme zu gewärtigen ist. Dies ist um so mehr zu berücksichtigen, als man an stärker gequollenen Agar- und Leimstücken immer wieder die Beobachtung zu machen hat, dass sie sich, wenn sie auch an Papier kein Wasser mehr abgegeben haben, nachträglich doch mit einer Schicht feinster Wassertröpfchen bedecken. Dies ist wohl so zu verstehen, dass beim Abtrocknen die obersten Schichten gegen die innere wasserärmer gemacht werden, indem das Löschblatt nicht blos anhängendes, sondern auch etwas in die Platte bereits eingedrungenes Wasser aufnimmt, die Aussenschicht so eine leichte Schrumpfung erfährt und dadurch einen Druck auf die zunächst tiefer liegenden wasserreicheren Schichten ausübt, was zu einem Auspressen eines Theils des Quellungswassers tieferer Schichten führt. Aus diesem Grund muss auch die benutzte Glasdose vor jeder neuerlichen Wägung sorgfältig getrocknet werden.

Das Einbringen der Platten in Wasser für eine bestimmte Zeit, Abtrocknen und Wägen wurde so oft wiederholt, bis das Gewicht auch bei lang dauernder Einwirkung von Wasser keine deutliche Gewichtszunahme mehr erkennen liess. Dieser Punkt wird bei dünnen Platten sehr bald, bei dicken sehr spät erreicht. Platten von mehreren Millimetern Dicke erreichen erst nach Wochen Gewichtsconstanz.

Die Fehlerquellen, welche sich aus dem Abtrocknen für die Bestimmung des aufgenommenen Wassers ergeben, sind so augenfällig, dass ich erst nach anderweitigen missglückten Versuchen zu diesem Verfahren griff, nachdem ich mich überzeugt hatte, welcher Art und wie gross die dadurch bedingten Fehler sein können. Sie können sowohl positive als negative sein. Ist die Plattenoberfläche nicht ganz eben, so kann in den Vertiefungen Wasser unaufgesogen bleiben, welches fälschlich als Quellungswasser in Rechnung kommt. Solche Platten sind eben zu vermeiden. Nicht zu umgehen ist jedoch der

hler, dass das Löschblatt, wie bereits erwähnt, etwas Quellungs-
usser aus den oberflächlichsten Schichten aufnimmt, so dass die
wichtszunahme nicht das gesammte durch Quellung aufgenommene
asser ergiebt. Dieser Fehler wird um so mehr ins Gewicht fallen,
grösser die Oberfläche der Platte im Verhältniss zu ihrem Gesammt-
lumen ist.

Wie aus den unten mitgetheilten Versuchen hervorgeht, ist der
erdurch bedingte constante Fehler (unten als F bezeichnet) bei
keren Platten so klein, dass er vernachlässigt werden kann, ohne
ss das einfache Gesetz, welchem der zeitliche Verlauf der Quellung
gt, dadurch verwischt würde; für dünnere Platten muss er jedoch
nauer bestimmt und in Rechnung gebracht werden.

Neben diesem constanten bestimmbaren Fehler besteht noch ein
ränderlicher, welcher trotz aller Sorgfalt durch das nicht ganz
iche Vorgehen beim Abtrocknen der Platten veranlasst wird. Zur
mittelung desselben habe ich Agarplatten, welche bereits durch
ngeres Liegen in Wasser auf das Quellungsmaximum gebracht waren,
ch dem Abtrocknen gewogen, dann wiederholt für kürzere oder
ngere Zeit in Wasser zurückgebracht, neuerdings abgetrocknet und
wogen. Die sich dabei ergebenden Gewichtsschwankungen, die
os von den Ungleichheiten im Abtrocknen bedingt sind, betrugen
3—4 Proc. des Gesammtgewichts.

Nachstehend ein solcher Versuch, bei welchem die Wägung 10mal
rgenommen wurde:

0,0398 g
0,0378 g
0,0386 g
0,0403 g
0,0377 g
0,0396 g
0,0403 g
0,0376 g
0,0382 g
0,0393 g

Mittel 0,0389 g

Die grösste Abweichung vom Mittel beträgt sonach + 0,0014 und
0,0013 g, somit 3—4 Proc. des Gesammtgewichts.

Wird, wie dies in den unten angeführten Versuchen stets ge-
nieht, die Menge des aufgenommenen Quellungswassers als Viel-
ches des Trockengewichts berechnet, so stellt sich der Fehler zu
chstens ± 5 Proc. des gesammten aufgenommenen Wassers heraus.
hwankungen innerhalb dieser Grenzen können sonach für irgend

welche Betrachtungen keine Grundlage abgeben. Da jedoch die Menge des aufgenommenen Quellungswassers das Drei- bis Sechsfache des Trockengewichts (bei Leimplatten noch mehr) beträgt, so können sie die wesentlichen Ergebnisse nicht verdecken.

Es könnte scheinen, als wäre es möglich, diesen durch die Oberflächenausdehnung bedingten Fehler durch Vergrösserung des Volums, also durch Wahl einer höheren Plattenstärke zu vermindern. Dieser Ausweg findet aber darin sein Hinderniss, dass dann die Quellung der oberflächlichen und tieferen Schichten eine ganz ungleichmässige wird, da ja die inneren Schichten nicht aus der umgebenden Flüssigkeit, sondern nur aus der darüber liegenden bereits stärker gequollenen Schicht Wasser aufzunehmen in der Lage sind, überdies unter dem Druck stehen, welchen die gequollenen Oberflächenschichten auf sie ausüben.

Wie Mathiessen und Schwarz (a. a. O.) gezeigt haben, nimmt der Brechungsindex eines durch mehrtägiges Liegenlassen in Wasser gequollenen, ursprünglich 26—30 mm starken Leimcylinders von der Peripherie zum Centrum sehr deutlich zu.

Dieser Uebelstand wäre nur bei Verwendung unendlich dünner Platten ganz zu vermeiden, und um dieser Forderung, soweit technisch möglich, nahe zu kommen, wurde die Plattenstärke zu 0,1 bis 0,7 mm (im maximal gequollenen Zustand gemessen) gewählt.

4. *Versuchsergebnisse.*

Bezeichnet W das Gewicht Wasser, welches von einem Gewichtstheil trockener Substanz in t Minuten aufgenommen wird, so ist $W = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d}t}\right)$, worin P die höchste seitens der Gewichtseinheit Substanz zur Aufnahme gelangende Wassermenge (das Quellungsmaximum für die betreffende Temperatur), c eine aus der Versuchsreihe zu berechnende Constante, d den Dickendurchmesser der Platte, in maximal gequollenem Zustande, und zwar in Millimetern gemessen, bedeutet.

Das Quellungsmaximum P wird dieser Formel entsprechend um so rascher erreicht, je kleiner d, d. h. je dünner die Platte und je grösser t, die Versuchsdauer gewählt wird. Für $t = \infty$ und $d = 0$ geht die Formel in $W = P$ über, d. h. unendlich dünne Platten erreichen sofort das Maximum, Platten von messbarer Dicke nähern sich diesem Maximum, ohne dasselbe in endlicher Zeit zu erreichen.

Da jedoch die Gewichtsbestimmung höchstens Zehntelmilligramme

zu bestimmen gestattet, so fallen die Gewichtszunahmen, wenn t mehr als 1000 Minuten bedeutet, in der Regel schon innerhalb der Fehlergrenzen der Wägung, und es erscheint zur Bestimmung des Quellungsmaximums unnöthig, höhere Werthe für t als etwa 3000 Minuten zu wählen.

Eine Reihe von Wägungen, in dem Zeitraum zwischen 2000 und 3000 Minuten ausgeführt, gaben mir im Mittel den Werth von P.

Diese Grösse, das Quellungsmaximum, hängt zum Mindesten von zwei Bedingungen ab; in erster Linie von der specifischen Attraction, welche die Theilchen der Agargallerte auf Wasser ausüben, und welche voraussichtlich für die gleiche Temperatur stets die gleiche sein wird, sodann von den Elasticitätsverhältnissen der einzelnen Platte, da die Einlagerung von Wassertheilchen zwischen die Agartheilchen mit einer Volumvergrösserung der Platte, also einem Auseinanderrücken der Agartheilchen verbunden ist, welchem die Elasticität entgegenwirkt. Eine völlig befriedigende Formel müsste auch diese Verhältnisse zum Ausdruck bringen. Doch habe ich vorläufig auf die quantitative Klarstellung dieser Beziehung verzichtet.

Die Betrachtung der Formel $W = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d}t}\right)$ ergiebt weiter, dass bei $t = 0$, zu Beginn des Versuches $W = 0$, dass ferner die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme $v = \frac{\delta W}{\delta t} = P \frac{\frac{c}{d}}{\left(1 + \frac{c}{d}t\right)^2}$ ist, und

da $\frac{P}{1 + \frac{c}{d}t} = P - W$, so ist $v = (P - W)\frac{\frac{c}{d}}{1 + \frac{c}{d}t}$.

Es ist somit die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme proportional der Differenz $(P - W)$, d. h. sie wird um so kleiner, je näher die bereits erfolgte Aufnahme der maximalen steht. Weiter ergiebt sich, dass die Geschwindigkeit v im Beginn der Quellung (für $t = 0$) am grössten, und zwar $= \frac{Pc}{d}$ ist, bei unendlicher Dauer (für $t = \infty$) Null wird.

Der angeführte annähernde Ausdruck $W = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d}t}\right)$ gilt streng genommen nur unter der Bedingung, dass das Abtrocknen keinen Verlust von Quellungswasser veranlasst. Bei Platten von mehr

denn 0,5 mm Dicke fällt der durch das Abtrocknen bedingte Verlust an Quellungswasser so gering aus, dass er vernachlässigt werden kann. Bei dünneren Platten ist er jedoch so merklich, dass er in Rechnung gezogen werden muss. Wie oben auseinandergesetzt wurde, ist dieser Fehler (F) ein annähernd constanter und kann unter Umständen genau bestimmt werden. Agarplatten, welche durch Ausgiessen derselben Agarlösung erhalten wurden, müssen nämlich trotz verschiedener Stärke annähernd das gleiche Quellungsmaximum haben. Beim Versuch zeigen jedoch die Platten thatsächlich von einer gewissen Grenze abwärts scheinbar ein um so geringeres Quellungsvermögen, je dünner sie sind. Bestimmt man das Quellungsmaximum solcher dünneren Platten durch eine Anzahl von Wägungen, so ergiebt die Differenz gegenüber dem Quellungsmaximum der dickeren Platte die Grösse des constanten Fehlers F.

So ergab sich aus meiner Versuchsreihe bei der dicksten Platte (0,764 mm), sowie bei einer erheblich dünneren (0,367 mm) das Quellungsmaximum im Mittel zu 6,1977, bei einer sehr dünnen Platte (d = 0,128) jedoch zu 3,8594. Der durch das Abtrocknen entstehende constante, in diesem Falle sehr merkliche Fehler beträgt sonach 6,1977 — 3,8594 = 2,3383. Um diese Grösse fallen an dieser Platte alle Bestimmungen von W durchschnittlich zu niedrig aus, und es gilt hier sonach die Formel $W = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d}t}\right) - F$.

In den nachstehend mitgetheilten Versuchen, welche nur einen Theil der überhaupt angestellten darstellen, habe ich die nach obigen Formeln berechneten, auf zwei Decimalen abgerundeten Werthe den thatsächlich ermittelten zur Seite gestellt. Der Werth $\frac{c}{d}$ wurde in jedem einzelnen Versuche gesondert berechnet.

A. Agarversuch.

Trockengewicht der Platte 0,0181, Dicke 0,60 mm. Maximale Wasseraufnahme (P') im Mittel von mehreren nach 24—48 stündiger Quellungsdauer vorgenommenen Wägungen 5,62935. $\frac{c}{d}$ ergiebt sich durch Berechnung zu 0,15348.

t	W gefunden	W berechnet	Δ
5'	2,44	2,44	± 0
10'	3,35	3,41	+ 0,06
15'	3,86	3,92	+ 0,06
20'	4,31	4,25	— 0,06

t	W gefunden	W berechnet	△
25′	4,58	4,47	— 0,11
30′	4,69	4,63	— 0,06
35′	4,81	4,75	— 0,06
40′	4,84	4,84	± 0
45′	4,90	4,92	+ 0,02
55′	5,07	5,03	— 0,04
60′	4,98	5,08	+ 0,10
1440′	5,52	5,60	+ 0,08

B. Agarversuch.

Trockengewicht 0,0181, d = 0,578 mm. P im Mittel 5,2346, $\frac{c}{d}$ 0,192.

t	W gefunden	W berechnet	△
5′	2,69	2,56	— 0,13
10′	3,40	3,44	+ 0,04
15′	3,76	3,89	+ 0,13
20′	3,99	4,15	+ 0,16
25′	4,33	4,33	± 0
30′	4,48	4,46	— 0,02
40′	4,73	4,63	— 0,10
50′	4,87	4,74	— 0,13
100′	4,91	4,98	+ 0,07

C. Agarversuch.

Platte dargestellt aus derselben Agarlösung, wie bei B. Trocken-
wicht 0,0297. d = 0,549 mm. P = 4,9394, somit um 0,2952 (= F)
iner als bei B. $\frac{c}{d} = 0,218$.

Die berechneten Werthe ergeben sich aus der Formel

$$W = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d}t}\right) - F$$

t	W gefunden	W berechnet	△
5′	2,57	2,43	— 0,14
10′	3,23	3,29	+ 0,06
15′	3,60	3,71	+ 0,11
20′	3,80	3,96	+ 0,16
30′	4,21	4,24	+ 0,03
40′	4,47	4,40	— 0,07
60′	4,76	4,57	— 0,19

D. Agarversuch.

Agarplatte von derselben Darstellung wie B und C, aber viel dün-
r. Trockengewicht 0,0167. d = 0,3949 mm. P = 4,5409. Constanter
hler (F), gegen B berechnet = 0,6937, $\frac{c}{d} = 0,26$.

t	W gefunden	W berechnet	Δ
5'	2,52	2,27	— 0,25
10'	3,02	3,09	+ 0,07
15'	3,37	3,47	+ 0,10
20'	3,54	3,70	+ 0,16
25'	3,73	3,84	+ 0,11
30'	3,89	3,95	+ 0,06
40'	4,22	4,08	— 0,14
100'	4,48	4,35	— 0,13

E. Agarversuch.

Andere Agarlösung. Trockengewicht 0,0180. d = 0,367 mm.

$P = 61977; \frac{c}{d} = 0,28.$

t	W gefunden	W berechnet	Δ
5'	3,73	3,62	— 0,11
10'	4,64	4,57	— 0,07
15'	4,93	5,01	+ 0,08
25'	5,25	5,42	+ 0,17
35'	5,52	5,62	+ 0,10
55'	5,99	5,82	— 0,17

F. Agarversuch.

Agarplatte derselben Darstellung wie E. Trockengewicht 0,0(d = 0,128 mm. P = 3,8594. Constanter Fehler (F) im Vergleich zu (in E u. G ermittelten Quellungsmaximum 6,1977 ist 2,3383; $\frac{c}{d}$ = 0

t	W gefunden	W berechnet	Δ
5'	2,64	2,51	— 0,13
10'	2,88	3,10	+ 0,22
20'	3,50	3,46	— 0,04
60'	3,78	3,72	— 0,06

In den bisher mitgetheilten Versuchen ist die Uebereinstimm(zwischen den gefundenen und berechneten Werthen insofern eine friedigende, als die Differenzen nur ganz ausnahmsweise die aus Versuchsanordnung sich ergebende Fehlergrösse von ± 5 Proc. üb steigen.

Nachstehend sei ein Versuch mitgetheilt, aus welchem die weichungen ersichtlich werden, die sich bei stärkeren Platten entwickelten Formel gegenüber einstellen.

G. Agarversuch.

Agarplatte von derselben Darstellung wie E und F. Trockengew 0,0322. d = 0,764. P = 6,1977; $\frac{c}{d}$ = 0,14.

t	W gefunden	W berechnet	△
5'	1,90	2,55	+ 0,65
10'	3,15	3,62	+ 0,47
15'	4,01	4,20	+ 0,19
20'	4,52	4,57	+ 0,05
25'	4,95	4,82	— 0,13
30'	5,13	5,01	— 0,12
35'	5,37	5,15	— 0,22
40'	5,44	5,26	— 0,18
45'	5,49	5,35	— 0,14
50'	5,59	5,42	— 0,17
55'	5,70	5,49	— 0,21
60'	5,80	5,54	— 0,26

Die Abweichungen der gefundenen Werthe sind gegenüber den im Mittel berechneten im Beginn abnehmend positiv, dann von 25' an negativ. Die Wasseraufnahme erfolgt somit an dickeren, etwa über 0,6 mm starken Platten im Beginn langsamer, zum Schluss hingegen rascher, als der Berechnung nach obiger Formel unter Zugrundelegung des Mittelwerthes von $\frac{c}{d}$ entspricht. Würden der Berechnung blos die etwa von 25' an gefundenen Werthe zu Grunde gelegt, so wäre eine sehr annähernde Uebereinstimmung der gefundenen und berechneten Zahlen zu erreichen. Es macht sich sonach bei dickeren Platten ein störender Umstand im Beginn der Quellung geltend, der, sowie ein bestimmter Grad derselben erreicht ist, ganz zurücktritt. Es ist dies wahrscheinlich die Elasticität der Platte. Der Einfluss derselben wird in der Formel $P\left(1 - \frac{1}{1+\frac{c}{d}t}\right)$ nicht direct berücksichtigt, und soweit er bei Erreichung des Quellungsmaximums P in Frage kommt, als constant angenommen. Dies ist jedoch nicht zutreffend. Die Elasticitätsverhältnisse einer Agarplatte sind nicht während der Quellungsdauer die gleichen, sondern ändern sich je nach der Dicke namentlich in den ersten Minuten sehr stark. Dünne steife Platten werden in wenigen Secunden in Wasser weich und schmiegsam, dickere brauchen dazu einige Minuten und noch mehr. Während diese Aenderung im Beginn eine augenfällige ist, tritt sie von einem gewissen Grad der Quellung ab in den Hintergrund. An dünnen Platten wird davon in einer Versuchsreihe, in welcher die Wägungen von 5 zu 5 Minuten vorgenommen werden, kaum etwas zum Ausdruck kommen, weil sie sich grösstentheils innerhalb der ersten Minuten abspielt. An etwas dickeren Platten

muss der dadurch bedingte Fehler je nach der Stärke mehr oder minder deutlich hervortreten.

Die bisher vorgeführten Versuche sind die vollständigsten mir vorliegenden. Sie ermöglichen zusammen einen Ueberblick über die Schwankungen, denen die Grössen P und c unterworfen sind. Aus dem durch Rechnung für die einzelnen Versuchsreihen ermittelten Werthe von $\frac{c}{d}$ ist, da sich d (gleich der Dicke der maximal gequollenen Platte) bestimmen lässt, unschwer c zu finden.

Die Bestimmung von d geschah nicht durch directe Messung, da dieselbe bei der Zartheit und Brüchigkeit der gequollenen Platten Schwierigkeiten bot, sondern durch Ermittelung des Gewichts und Division durch die auf einem Zählnetz ermittelte Flächenausdehnung der Platte und das specifische Gewicht maximal gequollenen Agars, welches sich nach dahin gerichteten Versuchen nahe zu 1,06 stellt.

Nachstehende Tabelle führt die Werthe von P, von $\frac{c}{d}$, von d und von c für die mitgetheilten Versuche an.

Vers.	P	$\frac{c}{d}$	d	c
A	5,62935	0,15348	0,600 mm	0,092
B	5,2346	0,192	0,578 „	0,111
C	5,2346	0,218	0,549 „	0,120
D	5,2346	0,26	0,3949 „	0,103
E	6,1977	0,28	0,367 „	0,103
F	6,1977	0,72	0,128 „	0,092
G	6,1977	0,14	0,764 „	0,107

Mittel von c = 0,104.

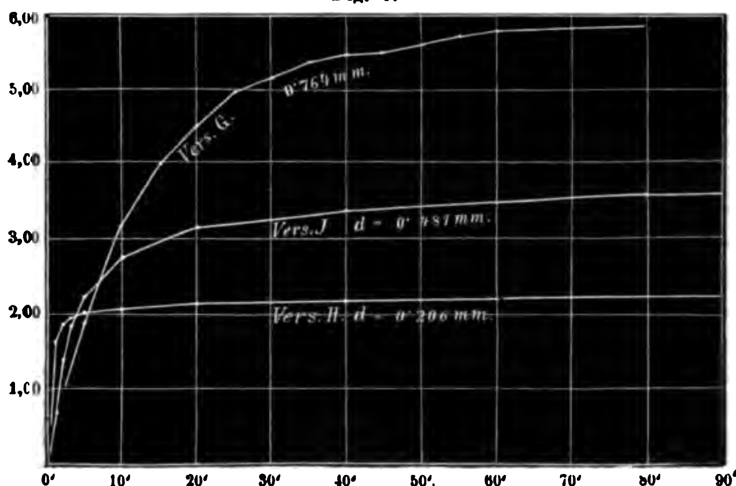
Wie ersichtlich, liegen die für P und c ermittelten Werthe, obgleich die verwendeten Platten von drei verschiedenen Darstellungen herrührten und ihre Dicke von 0,1 bis beinahe 0,8 mm schwankte, einander recht nahe. Die Unterschiede stellen den Einfluss dar, welchen die in der Formel $W = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d}t}\right)$ nicht berücksichtigten veränderlichen Momente: Elasticität der Platte, Temperatur (dieselbe schwankte in meinen Versuchen zwischen 18—22°) und vielleicht noch andere bisher nicht zu übersehende Umstände auf den Quellungsvorgang ausüben. Sie zeigen zugleich, dass dieser Einfluss kein sehr hoher sein kann. Betreffs der Temperatur habe ich dies in eigens dahin gerichteten, nicht weiter mitzutheilenden Versuchen direct nachweisen können.

Trägt man die für die Wasseraufnahme W erhaltenen Werthe als Ordinaten, die Zeiten t als Abscissen in ein rechtwinkliges Coordinaten-

ystem ein, so erhält man eine ihre Concavität der Abscissenaxe zuwenende Curve, welche erst rasch, dann immer langsamer aufsteigend, ndlich für $t = \infty$ der Abscissenaxe parallel wird. Sie zeigt annähernd ie Form einer Hyperbel, welche mit ihrer grossen Axe einen halben echten Winkel mit der Abscissenaxe bildet und deren Asymptoten, ie eine der Abscissen-, die andere der Ordinatenaxe, parallel sind.

Fig. 1 mag das Bild einiger derartigen Curven geben, und zwar olcher, bei denen der Verlauf am wenigsten durch den einzelnen estimmungen anhaftende Unvollkommenheiten gestört ist. Ich muss ber bemerken, dass alle meine übrigen Versuche, darunter eine grösere Zahl hier nicht mitgetheilter, denselben Verlauf der Quellungsurve zeigen, wenn auch die unvermeidlichen Fehler darin zum Theil tärker zum Ausdruck kommen, als etwa in der Curve zu Versuch H nd J. Letztere Versuche sind insofern besonders lehrreich, als in nen der Quellungsvorgang auch in den ersten 5 Minuten genau beimmt wurde.

Fig. 1.



H. Agarversuch.

Trockengewicht 0,0656. Dicke = 0,206 mm. P nahe bei 2,28. F egen Mangels von Versuchen mit dickeren Platten der gleichen Darellung nicht bestimmbar.

t =	W =	t =	W =
1	1,63	20	2,13
2	1,87	40	2,18
3	1,94	1000	2,27
5	2,01	3000	2,28
10	2,07		

I. Agarversuch.

Trockengewicht 0,2041. P = 4,1328. Dicke = 0,481 mm. F nicht bestimmt.

t =	W =	t =	W =
1	0,67	20	3,12
2	1,38	40	3,36
3	1,84	80	3,59
5	2,21	1080	3,89
10	2,73		

Aus den angeführten Curven geht zugleich hervor, dass dieselben eine um so stärkere Scheitelkrümmung besitzen, je dünner sie sind. Für eine unendlich dünne Platte würde dieselbe einfach in eine rechtwinklige Knickung übergehen, deren Schenkel von den beiden Asymptoten gebildet wären.

Die Gültigkeit der Formel $P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d} t}\right) - F$ lässt sich in manchen Fällen auch zeigen, wenn einzelne der veränderlichen Grössen, z. B. F, nicht direct bestimmt werden konnten. So in nachstehendem Versuch.

K. Agarversuch.

Von derselben Darstellung wie Versuch B, C und D. P + F (nach Versuch B) = 5,2346. d = 0,1054 mm. Nimmt man c nach dem (S. 408) für die Platten B, C und D gefundenen Mittel zu 0,111 an, so ergiebt sich für $\frac{c}{d} = 1{,}053$.

t	W + F (+ △) berechnet	W gefunden	F (+ △)
5'	4,40	3,07	1,33
10'	4,78	3,56	1,22
15'	4,92	3,67	1,25
20'	5,00	3,81	1,19
30'	5,07	3,82	1,25

Würden die Bestimmungen mit keinem Fehler behaftet sein, so müsste sich in allen Fällen für F derselbe Werth ergeben. Thatsächlich sind die Schwankungen um einen mittleren Werth (1,21) so gering, als nur erwartet werden kann.

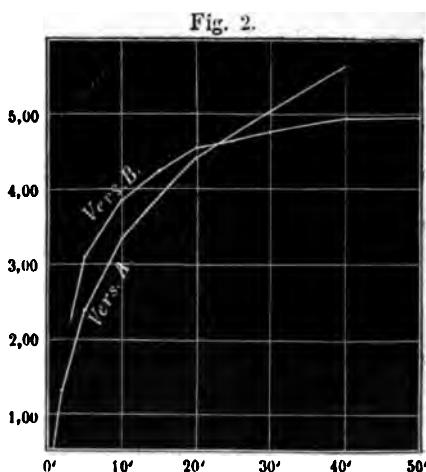
Aehnliche Versuche wie mit Agarplatten habe ich mit Leimplatten ausgeführt. Da jedoch das Quellungsmaximum bei diesen relativ spät erreicht wird, die stark gequollenen dünnen Leimplatten leichter beim Abtrocknen Läsionen erfahren, die Fäulnissfähigkeit des Materials überdies der Dauer der Versuche ziemlich enge Grenzen setzt,

so habe ich bei den Leimplatten nicht alle Werthe der Formel $W = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{c}{d}t}\right)$ zu bestimmen gesucht, sondern nur den Verlauf der Quellungscurve festgestellt. Derselbe ist aus Fig. 2 ersichtlich. Die hierzu gehörigen Versuche sind:

A. Leimversuch.

Dicke Platte. Trockengewicht 0,1842.

t	W
2	1,30
5	2,38
10	3,32
20	4,44
40	5,66
1000	9,13
2560	10,44



B. Leimversuch.

Dünne Platte. Trockengewicht 0,0540.

t	W	t	W
5	3,08	25	4,67
10	3,88	30	4,76
15	4,26	40	4,94
20	4,58	50	4,96

Die Aehnlichkeit der so gewonnenen Curven mit den an Agarplatten erhaltenen ist augenfällig. Der für Agar gefundene kurze Ausdruck für den Quellungsverlauf dürfte sonach allgemeinere Gültigkeit beanspruchen können.

5. *Physiologische Bemerkungen.*

Von den physiologischen Anwendungen, welche die Ermittelung des Quellungsverlaufes finden kann, soll an dieser Stelle nicht ausführlicher die Rede sein, da die Verhältnisse im Thierkörper insofern eine wesentliche Abweichung gegen die gewählten Versuchsbedingungen darbieten, als hier die Quellungsflüssigkeit nicht reines Wasser, sondern eine nicht ganz einfach zusammengesetzte Salzlösung ist. Wie jedoch die Anwesenheit von Salzen den Quellungsvorgang beeinflusst, muss Gegenstand besonderer Versuche bleiben.

Hervorgehoben sei nur, dass der ermittelte Ausdruck eine Erklärung dafür giebt, dass sich örtlich durch Wasserzufuhr und Wasser-

entziehung im Thierkörper gesetzte Veränderungen so rasch vollziehen und wieder ausgleichen, wie das thatsächlich beobachtet wird. Nach diesem Ausdruck nämlich erfolgt die Wasseraufnahme um so rascher, je kleiner d, d. h. je dünner die quellende Membran, oder, auf andern geformte Körper angewandt, je grösser die Oberfläche dem Inhalt gegenüber ist. Versuch H zeigt z. B., dass eine völlig trockene Agarplatte von 0,206 mm Dicke in der ersten Minute bereits $^3/_4$ derjenigen Wassermenge aufgenommen hat, welche sie überhaupt bei beliebiger Dauer des Versuches aufzusaugen vermag. Würde die Dicke dieser Platte nicht 0,206 mm, sondern diejenige eines rothen Blutkörperchens, etwa 0,002 mm aufweisen, so würde sich nach der Formel für die erste Minute eine noch bei Weitem höhere Wasseraufnahme ergeben. Es würde innerhalb dieser Zeit beinahe das Quellungsmaximum erreicht werden. Für eine so dünne Platte von der Beschaffenheit der in Versuch B, C und D benutzten (c = 0,111) ergäbe die Formel für die Quellung am Ende der ersten Minute

$$W_{t=1} = P\left(1 - \frac{1}{1 + \frac{0,111}{0,002}}\right) = P\left(1 - \frac{1}{56,5}\right)$$

somit etwa 98 Proc. der maximalen Wasseraufnahme.

Die rasch zerstörende Wirkung salzfreien Wassers auf mikroskopische Organismen und Zellen ist sonach im Hinblick auf die Geschwindigkeit, mit der die Quellungsvorgänge im kleinsten Raume ablaufen, wohl verständlich. Ein Tropfen destillirten Wassers zu defibrinirtem Blut gesetzt, bringt trotz raschesten Umschüttelns eine erhebliche Zahl der rothen Körperchen zu abnormer Quellung (zur „Lösung“) und infolge dessen zur Abgabe von Blutfarbstoff an das Serum, obgleich die resultirende Verdünnung des Serums als solche die Blutkörperchen nicht angreift.

Neben der Geschwindigkeit, mit welcher die einzelnen Zellen sich mit Wasser sättigen, findet noch eine andere Erscheinung in diesem Verhalten ihre Erklärung. Alle homogenen Membranen, welche die Osmose gestatten, sind in jener Flüssigkeit quellbar, der sie den Durchtritt gestatten. Eine Concentrationsänderung der diffundirenden Lösung muss zunächst eine Aenderung in dem Quellungszustand der Membran, eine Anpassung an die neugegebenen Bedingungen, zur Folge haben, ehe sich eine Aenderung in der Concentration der durchtretenden Flüssigkeit ergeben kann.

Eine solche Anpassung aber, und zwar durch Aenderung der Concentration der die Membran durchtränkenden Lösung muss um so rascher beendet sein, je dünner die Membran ist. In demselben

Maasse werden sonach auch Concentrationsschwankungen der diffundirenden Lösung rascher oder langsamer in entsprechenden Gehaltschwankungen des Diffusates zum Ausdruck kommen. Auf Verhältnisse des Thierkörpers angewandt, lässt dies ermessen, in welchem Maasse die Dünnwandigkeit der Capillaren den raschen Ausgleich von Concentrationsdifferenzen zwischen Blut und Geweben begünstigt. Allerdings erfahren die Verhältnisse im Organismus dadurch eine Aenderung, dass die Quellungsfähigkeit der einzelnen Stoffe in Salzlösungen zum Theil eine ganz andere ist, als in reinem Wasser, und ich habe demgemäss mein Augenmerk zunächst dieser Frage zugewendet.

Prag, Juni 1890.

XXI.

Aus der I. medicinischen Klinik in Wien.

Ueber die Beziehung des Fibrinfermentes zur Entstehung des Fiebers.

Von

Dr. Albert Hammerschlag.

Nachdem Billroth[1]) im Jahre 1864 durch zahlreiche Thierversuche nachgewiesen hatte, dass nach Injection von fauligen Substanzen Fieber entsteht, hat sich eine Reihe von Forschern mit der Frage nach der Natur der „pyrogenen" Substanz beschäftigt. Während nun einige derselben auf Grund von chemischen Untersuchungen und von Thierexperimenten die Fähigkeit Fieber zu erzeugen, bestimmten Stoffwechselproducten von Bacterien zuschrieben (so Senator[2]), Klebs und Tiegel[3]), Schmiedeberg und Bergmann[4])), gelangten andere durch weitere Versuche an Thieren und Beobachtungen an Menschen zu dem Schluss, dass es überhaupt keine eigentliche pyrogene Substanz gebe, sondern dass der Anstoss zur Entstehung des Fiebers in Veränderungen des Blutes gelegen sei, welch letztere durch die verschiedensten Eingriffe bewirkt werden können.

Es hatte sich nämlich bei weiteren Untersuchungen ergeben, dass auch Flüssigkeiten, welche keinerlei Stoffwechselproducte von Bacterien enthielten, so z. B. Hämoglobinlösungen (H. Köhler[5])), Blut gesunder Thiere (Freese[6])), Hydrocelenflüssigkeit und reines Blutserum (Billroth[7])), destillirtes Wasser in grösseren Quantitäten (Stricker und Albert[8]), Billroth, l. c.) u. s. w. bei intravenöser Injection Temperatursteigerung hervorrufen. Das an Menschen nach Bluttransfusionen häufig beobachtete Fieber liess sich gleichfalls nicht auf Bacterienwirkung zurückführen. Vollständig ausgeschlossen erscheint letztere bei dem von v. Volkmann und Genzmer[9]) zuerst beschriebenen aseptischen Fieber. Wenn bei nicht complicirten Knochenbrüchen, schweren Gelenkcontusionen oder nach Resorption von grösseren Blutextravasaten (bei Fehlen jeder äusseren Verletzung), in Fällen also, wo von aussen keinerlei schädliche Substanzen einge-

drungen sein können, Fieber auftritt, so kann man „den Grund desselben nur darin suchen, dass Producte des acuten Gewebszerfalles in reichlicher Menge in die Säftemasse des Körpers aufgenommen werden“ (Cohnheim).

Nach diesen Beobachtungen konnte es nicht mehr zweifelhaft erscheinen, dass auch ohne Mitwirkung der sogenannten „pyrogenen Substanzen“ Fieber auftreten könne, und es musste die Frage auftauchen, ob nicht bei allen Formen des Fiebers der Vorgang ein ähnlicher sei, wie bei dem aseptischen, ob nicht die Wirkung der verschiedenen pyrogenen Substanzen darauf zurückzuführen sei, dass sie zunächst im Blute eine Zerstörung von Blutkörperchen bewirken, und dass die dabei frei werdenden Zerfallsproducte den Anstoss zur Entstehung des Fiebers geben. — Die letzterwähnte Ansicht fand besonders warme Vertreter in einer Reihe von Schülern A. Schmidt's, welche das Fieber mit dem Auftreten von freiem Fibrinferment*) im Blute in Zusammenhang brachten. Bekanntlich hat A. Schmidt angegeben, dass das Gerinnungsferment im normalen Blute nicht frei vorkomme, sondern in den farblosen Blutkörperchen gebunden sei. Die Versuche, freies Ferment in die Blutbahn zu bringen, zeigten nun**), dass bei grösseren Mengen Tod der Versuchsthiere infolge allgemeiner Thrombose erfolgt, bei geringeren Mengen jedoch regelmässig eine Temperatursteigerung auftritt. Diese Versuchsergebnisse mussten die Frage nahe legen, ob nicht der Anstoss zur Entstehung des Fiebers stets in dem Auftreten von freiem Ferment im Blute gelegen sei, mag dasselbe nun durch ein Trauma (wie beim aseptischen Fieber) oder durch Bacterienwirkung (wie beim septischen Fieber) veranlasst sein.

In Verfolgung dieses Gedankens prüfte Birk[10]) bei Thieren, welche durch Injection von Eiter oder Jauche in das Blut septisch gemacht worden waren, vor und nach Eintritt der Temperaturerhöhung das Blut auf seinen Gehalt an freiem Ferment und fand in der That während des Fiebers eine sehr bedeutende Vermehrung desselben. Zu demselben Resultate gelangte auch Köhler[11]).

Edelberg[12]) untersuchte bei 2 Patienten mit Wundfieber das Blut auf seinen Gehalt an freiem Fibrinferment und konnte dasselbe

*) Gegen die A. Schmidt'sche Fermenttheorie hat vor kurzer Zeit Dr. E. Freund in Wien eine Reihe von Einwänden erhoben, und es ist zweifelhaft, ob wir überhaupt noch berechtigt sind, von einem Blutgerinnungsferment zu sprechen. Da es jedoch für die vorliegenden Untersuchungen gleichgültig ist, welcher Natur die gerinnungserregende Substanz im Blute ist, und da in allen Arbeiten, auf welche ich mich zu beziehen habe, von einem Gerinnungsferment gesprochen wird, so will ich im Folgenden der Einfachheit halber diesen Ausdruck beibehalten.

**) Edelberg, Dieses Archiv. XII. Bd.

darin nachweisen, während es im Blute nicht fiebernder Menschen nach seiner Angabe fehlt. Einige der Schlussbemerkungen seiner Arbeit seien im Folgenden angeführt.

„Reagirt der Organismus gegen solche Störungen“ — Auftreten von freiem Fibrinferment im Blute — „nicht vielleicht durch jenen Symptomencomplex, den wir Fieber nennen? Der Organismus wehrt sich gegen das Fibrinferment, und dadurch entsteht Fieber. Sind diese Vorstellungen richtig, so drängen sie zur Frage, ob der pathologische Zustand des Fiebers nicht stets mit dem Auftreten von nachweisbaren Mengen Fibrinferment im Blute verknüpft ist u. s. w.“

Dieser Anschauung schliesst sich auch Bonne[13]) an, der von einer „in vielen Fällen ungeheueren Vermehrung des Fibrinfermentes im Blute Fiebernder, besonders Septicämischer“ spricht und in der durch das Fieber bedingten Vermehrung der Kohlensäure des Blutes das Mittel erblickt, durch welches sich der Organismus gegen die schädlichen Folgen der Fermentintoxication schützt. — So geeignet diese von manchen Seiten acceptirte Theorie wäre, um die verschiedenen Formen des Fiebers auf eine gemeinschaftliche Entstehungsursache zurückzuführen, so zeigt sich doch bei näherer Prüfung, dass die für dieselbe angeführten Beweismomente noch ziemlich mangelhaft sind.

Vor Allem war es fraglich, ob man die bei einigen ganz speciellen Formen des Fiebers gewonnenen Resultate auf das Fieber im Allgemeinen ausdehnen dürfe. —

Es schien daher von Interesse und Wichtigkeit zu sein, bei der häufigsten Form des Fiebers, dem Infectionsfieber, das Verhalten des Fibrinfermentes im Blute näher zu untersuchen.

Die Anordnung der Versuche, die an der Klinik des Herrn Hofrathes Nothnagel ausgeführt wurden, war folgende: Das durch eine Venaesection entnommene Blut (ca. 10 ccm) wurde direct aus der Vene in der 10fachen Menge absoluten Alkohols aufgefangen, der Niederschlag nach 8—10tägigem Stehen abfiltrirt, mit Alkohol gewaschen, im Vacuum getrocknet und pulverisirt. Dann wurde 1 g dieses Pulvers mit 10 ccm Wasser verrieben und nach 1stündigem Stehen abfiltrirt. Als Probeflüssigkeit diente Schmidt'sches Salzplasma, welches dadurch gewonnen wird, dass man Pferdeblut direct aus der Vene in gesättigter Lösung von schwefelsaurer Magnesia auffängt (3 Theile Blut auf 1 Theil $MgSO_4$-Lösung) und, nachdem sich die Blutkörperchen zu Boden gesenkt haben, die klare Flüssigkeit abhebt. Um diese stark salzhaltige Flüssigkeit gerinnungsfähig zu machen, muss man sie mit destillirtem Wasser auf das 7fache ver-

dünnen. Dieses verdünnte Salzplasma gerinnt spontan erst nach ca. 1½ Tagen, nach Zusatz von Blutserum in wenigen Stunden.

Da sich das Plasma nicht lange brauchbar hält, so wurde immer eine grössere Anzahl Blutproben trocken aufbewahrt und dann gemeinschaftlich mit derselben Probeflüssigkeit geprüft. Zu 10 ccm des verdünnten Salzplasmas wurden jedesmal 3 ccm des oben erwähnten wässrigen Blutextractes hinzugefügt, und wurde dann beobachtet, nach welcher Zeit Gerinnung auftrat. — In der folgenden Tabelle sind die Resultate dieser Versuche kurz zusammengestellt:

	Temp.	
Typhus	39,8	vollst. Gerinnung nach 2 Stunden.
Typhus	38,5	keine Gerinnung.
Pneumonie	39,5	keine Gerinnung.
=	39,1	unvollst. Gerinnung nach 10 Stunden.
=	40,0	unvollst. Gerinnung nach 10 Stunden.
=	39,1	vollst. Gerinnung nach 13 Stunden.
=	39,6	unvollst. Gerinnung nach 12 Stunden.
=	38,8	leichte Gerinnselbildung.
=	39,7	leichte Gerinnselbildung.
=	39,3	keine Gerinnung.
=	39,2	keine Gerinnung.
=	39,9	unvollst. Gerinnung.
Pleuritis	38,7	keine Gerinnung.
Pleuritis	40,0	keine Gerinnung.
Influenza	39,9	vollst. Gerinnung nach 3 Stunden.
Tubercul. pulm. . .	39,0	keine Gerinnung.
Tubercul. pulm. . .	39,3	vollst. Gerinnung nach 13 Stunden.
Sepsis	38,3	vollst. Gerinnung nach 13 Stunden.
Parotitis	39,1	vollst. Gerinnung.
Lumbago	36,8	keine Gerinnung.
Tumor cerebri . .	36,8	leichte Gerinnung.
Commotio cerebri .	37,0	fast vollst. Gerinnung.
Myelitis chron. . .	36,6	keine Gerinnung.
Sclerosis multiplex .	36,7	vollst. Gerinnung.

Von 15 Fiebernden zeigten also 12 freies Fibrinferment im Blute, 7 keines, während von 5 Nichtfiebernden 2 freies Ferment im Blute hatten. Daraus geht wohl mit Sicherheit hervor, dass von einem constanten Vorkommen von freiem Fibrinferment im Fieberblute nicht gesprochen werden kann, und dass daher die früher besprochene Theorie von der Entstehung des Fiebers nicht als allgemeine Fiebertheorie aufgestellt werden kann. Ob es ein „Fermentfieber“ überhaupt giebt, kann nach den vorliegenden Versuchen selbstverständlich nicht entschieden werden. Eine Reihe der früher erwähnten

Beobachtungen und Experimente sprechen zu Gunsten dieser Annahme, durch welche dann ein wesentlicher Unterschied zwischen dem aseptischen und dem Infectionsfieber gegeben wäre. Zur sicheren Entscheidung dieser Frage wäre es nothwendig, an einer grösseren Anzahl von Kranken mit aseptischem Fieber Untersuchungen anzustellen, zu welchen mir leider das Material nicht zur Verfügung stand. Jedenfalls kann man mit Sicherheit sagen, dass eine constante Beziehung zwischen dem Vorkommen von freiem Fibrinferment im Blute und dem Auftreten von Fieber nicht besteht.

Literaturverzeichniss.

1. Langenbeck's Archiv. II. Bd. S. 325; VI. u. XIII. Bd.
2. Medicinisches Centralbl. 1873. S. 84.
3. Citirt nach d. med. Centralbl. 1871.
4. Med. Centralbl. 1868.
5. Dissert. Dorpat 1877. Citirt nach dem med. Centralbl. 1878.
6. Virchow's Archiv. 40. Bd.
7. Langenbeck's Archiv. XIII. Bd.
8. Med. Jahrbücher. Wien 1871.
9. Volkmann's Vorträge. Nr. 121.
10. Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Diss. Dorpat 1880.
11. Med. Centralbl. 1878.
12. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1880 und dieses Archiv. XII. Bd.
13. Bonnet, Ueber das Fibrinferment. Würzburg 1889.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber das Protopin.

Von

Dr. R. v. Engel.

(Mit 9 Curven.)

Das Alkaloid Protopin — von der Zusammensetzung $C_{20}H_{19}NO_5$ — wurde 1870 von Hesse im Opium nachgewiesen. Es ist in demselben in äusserst geringer Menge vorhanden: Hesse[1]) erhielt ca. 1,5 g bei einer Ausbeute von 80 g Cryptopin, Merck 50 g Protopin gegen 1 1/2 Kilo Cryptopin und 150 g Laudanosin.

Hingegen haben neuere Untersuchungen eine weitere Verbreitung des Protopins erwiesen: Eykman[2]) fand es in der Macleya cordata, Selle[3]) im Chelidonium majus, ferner in Stylophoron diphyllum einen dem Protopin anscheinend sehr nahe stehenden, vielleicht damit identischen Körper; während über das Vorkommen des Protopins in Sanguinaria canadensis gegenwärtig Untersuchungen angestellt werden. Sämmtliche genannten Pflanzen gehören der Familie der Papaveraceen an, so dass Selle zu dem Schluss gelangt, „dass dieses schon in einigen Papaveraceen gefundene Alkaloid vielleicht von allgemeiner Bedeutung für diese Pflanzenfamilie ist". Gerade dieser Umstand liess eine physiologische Untersuchung des Alkaloides nicht unerwünscht erscheinen.

Verwendet wurde zu den folgenden Versuchen Protopin aus Chelidonium und aus Opium. Das erstere stammte aus dem pharmaceutisch-chemischen Institut des Herrn Prof. Schmidt (Selle's Darstellung), bedurfte also keiner weiteren Prüfung; das letztere wurde von Herrn

---

1) Annalen für Chemie und Pharmacie. Supplementband VIII.

2) Pharm. Jap. trans.; citirt nach Fehling, Handwörterbuch der Chemie. V. Bd. S. 10.

3) Ueber die Alkaloide der Wurzeln von Stylophoron diphyllum und Chelidonium majus. Inaug.-Diss. Erlangen 1889.

Merck freundlichst zur Verfügung gestellt. Die Prüfung der chemischen Reinheit dieser Substanz ergab ein befriedigendes Resultat. Der Schmelzpunkt wurde bei 202 — corrigirt — gefunden; nach Hesse liegt er bei 202, nach Eykman bei 201; auch Selle fand ihn für das Chelidoniumprotopin bei 205° uncorrigirt. Mit Schwefelsäure erhielt man die charakteristische Protopinreaction: anfängliche Gelb-, darauf folgende Schwarzfärbung der Protopinkrystalle, während die Schwefelsäure von violetten Streifen durchzogen war. Es wurden endlich zwei Doppelsalze dargestellt: salzsaures Protopingoldchlorid und salzsaures Protopinplatinchlorid. Das letztere zeigte völlig das von Hesse angegebene Verhalten: man erhält es aus der wasserklaren salzsauren Lösung als gelben krystallinischen Niederschlag, der sich sehr gut mit Wasser auswaschen lässt und dann beim Trocknen ein dunkelgelbes Pulver darstellt. Dasselbe löste sich in überschüssigem Alkohol erst bei intensivem Erhitzen. Nach tagelangem Stehen schied sich eine kleine Quantität glänzender Krystallnadeln aus, die zu einer Analyse nicht genügte. Der Rest erschien in Form weisser Schollen.

Das salzsaure Protopingoldchlorid wurde als dunkelorangefarbener krystallinischer Niederschlag erhalten; derselbe ist in kaltem Wasser unlöslich, in kochendem Wasser zersetzt er sich unter Reduction des Goldes. Der Niederschlag wurde nun mit Wasser gewaschen, in kochendem Alkohol von 96 Proc. gelöst, filtrirt. Nach 2tägigem Stehen schied sich das salzsaure Protopingoldchlorid als schön rubinrothe, krystallinische Masse am Boden und an der Wand des Glases aus. Zur Ausführung der Gewichtsanalyse wurde das Gold durch Magnesiumpulver reducirt, das Chlor durch Titrirung bestimmt und durch nachträgliche Wägung controlirt. Es ergab:

0,3025 Substanz . . . . 0,0910 Au = 28,39 Proc.
0,3025 Substanz . . . . 0,0655 Cl = 20,43 Proc.

Selle (a. a. O.) erhielt für die entsprechende Verbindung des Stylophorins $C_{20}H_{19}NO_5 + H_2O$; Au = 28,39 Proc.; Cl = 20,49 Proc.

Es konnte daher die chemische Reinheit der Substanz als erwiesen betrachtet werden; auch ergab die Untersuchung, dass beide Protopine in ihren Wirkungen identisch sind.

Die Versuche zur Ermittlung der physiologischen Wirkung wurden an Fröschen beider Arten, an Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen ausgeführt.

I. Versuche an Fröschen.

Die beiden Arten von Rana — temporaria und esculenta — verhalten sich gegen das Protopin gleichmässig. Die Dosis letalis liegt

:i 7—8 mg. Folgende Versuche mögen die Erörterung der Wirkung ustriren.

Versuch I. 24. April.

12 h. 14 m. Einer Esculenta, kräftigem Männchen, wurden 2 mg Propin (aus Opium) in den Rückenlymphsack injicirt.

12 h. 40 m. Der Frosch bleibt, frei auf den Tisch gesetzt, ruhig tzen; die weggezogene Extremität zieht er erst nach einer Weile und ıter zuckenden Bewegungen an.

12 h. 45 m. Erträgt die Rückenlage, aus der er sich erst nach starken eizen unter lebhaften Anstrengungen umdreht. Nach starken mechaschen Reizen oder auf Benetzen mit Essigsäure macht er noch einen nzelnen ungeschickten Sprung.

2 h. 20 m. Die Erscheinungen sind geschwunden. Frosch normal.

Versuch II. 17. April.

12 h. 37 m. Einer Temporaria (männlich) werden 4 mg Opiumpropin in den Rückenlymphsack injicirt.

12 h. 39 m. Sitzt ruhig da; auf Reize macht der Frosch einen un-eschickten Sprung, wobei er seitlich umfällt, oder er versucht in unbellflicher Weise fortzukriechen.

12 h. 42 m. Fortbewegung unmöglich; auch auf sehr intensive Reize folgen blos stossende Bewegungen der hinteren Extremitäten; ebensoenig vermag sich der Frosch aus der Rückenlage zu befreien. Reflexregbarkeit erhalten.

12 h. 45 m. Die elektrische Erregbarkeit, sowohl vom Rückenmark ıs, als bei directer Reizung der Oberschenkelmusculatur sehr stark erabgesetzt; dabei sind die Contractionen unregelmässig auf einzelne uskelbündel beschränkt, eigenthümlich zitternd, wellenförmig.

Versuch III. 25. April.

11 h. 25 m. Einem Temporaria-Männchen 6 mg Opiumprotopin in en Rückenlymphsack.

11 h. 31 m. Auf Reize nur mehr stossende Bewegungen in den hinren Extremitäten.

11 h. 32 m. Erträgt Rückenlage.

11 h. 36 m. Liegt vollkommen regungslos auf dem Rücken. Die thmung ist sistirt. Reflexerregbarkeit normal; bei wiederholten stäreren Reizen treten 2—3 stossende Bewegungen ein, die jedoch nur von omentaner Dauer sind und nach deren Verschwinden durch längere eit überhaupt keine Reflexbewegung auszulösen ist.

11 h. 45 m. Cornealreflex erloschen; auf Essigsäure keine Reacon mehr.

11 h. 47 m. Auch auf mechanische Reize keine Reaction mehr zu halten.

2 h. 50 m. Vom Rückenmark aus erst bei 8 Rollen Distanz mit em Inductionsstrome schwache Zuckung zu erhalten. Complete Lähung und Erloschensein aller Reflexe; das blossgelegte Herz pulsirt ısserst schwach.

Aus dem Dargelegten geht hervor, dass es sich bei kleinen Dosen — von 2 mg — um die bekannte narkotische Wirkung der meisten Opiumalkaloide handelt. Steigert man jedoch die Dose auf 4 mg und höher, so drängen sich Erscheinungen in den Vordergrund, welche das Bild einer mehr oder minder stark ausgebildeten Lähmung hervorrufen und auf den ersten Blick den Eindruck einer curareartigen Wirkung machen. Um nun von vornherein zu entscheiden, ob man es mit einer centralen oder peripheren Wirkung zu thun habe, wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, bei denen ein Bein aus der Circulation ausgeschlossen wurde.

Versuch IV. 1. April.

5 h. 58 m. Einer Temporaria, männlich, wird die rechte Arteria iliaca unmittelbar unterhalb der Theilung unterbunden, das rechte Lymphherz am Steissbein zerstört.

6 h. 6 m. Injection von 5 mg Chelidoniumprotopin in die beiden Seitenlymphsäcke.

6 h. 30 m. Die lähmende Wirkung ist eingetreten.

6 h. 32 m. Prüfung der elektrischen Erregbarkeit bei directer Muskelreizung mit dem Inductionsstrom, 12 Rollen Distanz: Rechts straffe dauernde Contraction, echter Tetanus, links intermittirende, rasch sich folgende, wellenförmige Contractionen.

6 h. 40 m. 10 Rollen Distanz: Rechts unveränderter Tetanus, links streckt sich das Bein einen Moment, um sofort wieder zu erschlaffen, während in den einzelnen Muskelbündeln springende, wurmförmige Contractionen auftreten. Vom Rückenmark aus rechts kräftiger Tetanus, links schleudernde Bewegung des Beines.

2. April. Frosch vollständig gelähmt, elektrische Prüfung ergiebt rechts schwachen, aber immer noch deutlichen Tetanus, links vibrirende Bewegungen einzelner Bündel.

Es handelt sich demnach um eine periphere Wirkung des Giftes, und zwar ist dieselbe vornehmlich auf die Muskelsubstanz gerichtet; um diese Wirkung nun näher prüfen zu können, wurden mehrere Versuche am Myographion vorgenommen. Es wurde zu diesem Zwecke einem Frosche die eine Iliaca knapp unterhalb der Theilung doppelt unterbunden und durchtrennt, beide Plexus armirt und nach Eintritt der Vergiftungserscheinungen durchtrennt; hierauf beide Gastrocnemii mit langer Sehne freipräparirt und in directe Verbindung mit der Leitung gesetzt. Zwei Versuche ergaben folgende Curven 1—4 (S. 423).

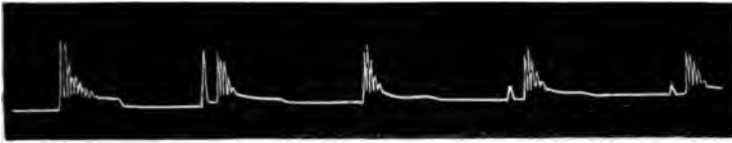
Versuch V.

Temporaria, linke Iliaca mit dem linken Plexus doppelt unterbunden und durchtrennt, rechter Plexus armirt.

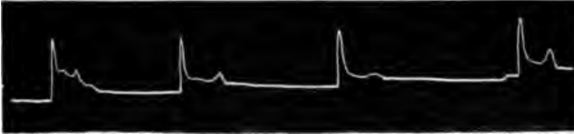
3 h. 52 m. Injection von 7 mg Protopin (Chelidonium) in den Bauchlymphsack.

4 h. 8 m. Eintritt der Vergiftungserscheinungen.

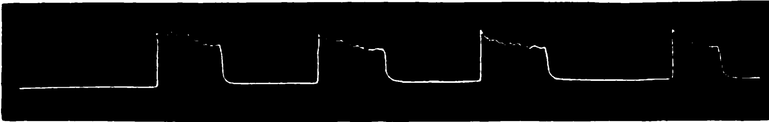
4 h. 16 m. Rechter Plexus durchtrennt. Präparirung beider Gastrocnemii, Anbringung am Myographion.



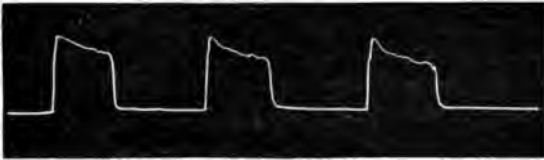
Curve 1. Vergifteter Gastrocnemius bei 10 Rollen Abstand. 4 h. 20 m.



Curve 2. 5 h. Vergifteter Gastrocnemius bei 5 Rollen Abstand.



Curve 3. Linker (unvergifteter) Gastrocnemius bei 11 Rollen Abstand. 4 h. 25 m.



Curve 4. 5 h. 2 m. Linker (unvergifteter) Gastrocnemius bei 8 Rollen Abstand.

Versuch VI.

Esculenta, linke Iliaca unterbunden, Plexus beiderseits armirt.

11 h. 2 m. 6 mg Protopin (Opium) injicirt in beide Lymphsäcke. Nach Eintritt der Vergiftungserscheinungen beide Plexus durchtrennt.



Curve 5. Vergifteter Muskel bei 12 Rollen. 50 g Belastung.



Curve 6. Gesunder Muskel bei 12 Rollen. 50 g Belastung.



Curve 7. Vergifteter Muskel bei 10 Rollen. 50 g Belastung.



Curve 8. Vergifteter Muskel bei 10 Rollen. 20 g Belastung.



Curve 9. Vergifteter Muskel bei 8 Rollen. 20 g Belastung.

Der Unterschied zwischen der Leistungsfähigkeit des vergifteten und des gesunden Muskels ist aus diesen Curven ohne Weiteres zu entnehmen: die ursprüngliche Contractionsgrösse — die Hubhöhe — ist dabei erhalten; allein es kommt zu keinem normalen, der Dauer der Einwirkung des Reizes entsprechenden einheitlichen Tetanus, sondern zu einer Reihe von stossweise auf einander folgenden, an Stärke rasch abnehmenden Einzelcontractionen. Mit der Form dieser Curven stimmt der schon ohne Apparate sichtbare sehr charakteristische Contractionsmodus vollkommen überein: immer bemerkt man eigenthümlich springende oder zitternde, wellen- oder wurmförmig über einzelne Bündel der grossen Muskeln sich erstreckende Einzelcontractionen.

Combinirt ist diese lähmende Wirkung auf die Muskelsubstanz mit einer gleichen auf die nervösen Endapparate. Immer ist gleich-

seitig die Erregbarkeit vom Nerven aus stark herabgesetzt, ja sie sinkt bis zum Erlöschen, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch VII.

Temporaria. Rechtes Bein mit Schonung des Ischiadicus unterbunden.

6 h. 2 m. Injection von 4 mg Chelidoniumprotopin.

6 h. 20 m. Reiz mit dem Inductionsstrom bei 10 Rollen Distanz vom Nerven aus: Rechts Tetanus, links schwache zuckende Bewegungen.

6 h. 40 m. Erregbarkeit links vom Nerven aus vollkommen erloschen, rechts erhalten.

Das Verhalten des Protopins zur Reflexfunction scheint auf den ersten Blick nicht ohne Widersprüche zu sein. Während nämlich die Reflexerregbarkeit bei kleinen und mittleren Dosen im Allgemeinen unbeeinflusst bleibt, bei grösseren aber entschieden rapid sinkt, findet sich hier und da bei mittelgrossen Gaben ein Zustand, der an eine gesteigerte Reflexerregbarkeit erinnert. Allein es kommt dabei niemals, man mag die Gaben in den weitesten Grenzen — von 2 mg bis 3 cg — abstufen, zu wirklichen tetanischen Erscheinungen, sondern nur zu den bereits oben geschilderten, wobei einzelne Streckbewegungen mit vollständiger Erschöpfung der Reflexerregbarkeit abwechseln. Hat man die Gabe grösser gewählt, etwa 6 mg, so tritt schon nach ca. 20 Minuten complete Bewegungslosigkeit, Erloschensein aller Reflexe mit Stillstand der Athmung ein. Es besteht daher in diesem Punkte eine Analogie zwischen dem Protopin und den durch Säureeinwirkung entstandenen Thebainderivaten, dem Thebenin und Thebaicin, bei welch ersterem die Reflexerregbarkeit von vornherein bis zur Lähmung sinkt, während bei dem letzteren der Unerregbarkeit nicht selten ein Zustand vorhergeht, wo „auf Reizung einige innormal heftige Extensionsbewegungen, welche reflectorischen Streckkrämpfen einigermaassen ähnlich sind“, erfolgen.[1]) Zur weiteren Prüfung dieses Punktes wurde eine Anzahl mit Strychnin combinirter Vergiftungen vorgenommen.

Versuch VIII.

Esculenta. Seit 3 Tagen in Strychnintetanus.

11 h. 25 m. Auf den geringsten Reiz, z. B. Klopfen auf die Glocke, heftiger Reflextetanus.

11 h. 28 m. Unterbindung der Arteria iliaca dextra. Injection von 6 mg Opiumprotopin.

11 h. 35 m. Reflexerregbarkeit noch unverändert.

11 h. 42 m. Beiderseits noch typischer Tetanus.

---

1) W. v. Schröder, Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 139.

11 h. 53 m. Bereits geringer Unterschied zwischen beiden Beinen; rechts etwas intensivere Zuckung.

11 h. 55 m. Die Reflexerregbarkeit nimmt rasch ab; es erfolgt auf Reizung in dem abgebundenen Beine zwar kein Tetanus, aber kräftige einmalige Zuckung, während in dem anderen nur rudimentäre Zuckung eintritt.

12 h. — m. Reflexerregbarkeit fast erloschen; nur in dem abgebundenen Bein ganz schwache Zuckung.

Auch aus diesen Versuchen geht mit Bestimmtheit hervor, dass bei grossen Dosen die Reflexthätigkeit aufgehoben ist.

Zur Charakterisirung der Wirkungsweise des Protopins auf das Froschherz möge ein Versuch von vielen gleichsinnigen folgen.

Versuch IX.

Temporaria-Männchen, in Rückenlage gefesselt, Herz blossgelegt.

11 h. 14 m. 58 Contractionen in der Minute.

11 h. 17 m. Injection von 6 mg Chelidoniumprotopin in die Seitenlymphsäcke.

11 h. 21 m. 46 Contractionen in der Minute.

11 h. 24 m. 20 langsam und mühsam verlaufende, aber vollkommene Systolen, längere diastolische Pausen.

11 h. 27 m. 16 Contractionen.

11 h. 30 m. 14 Contractionen.

11 h. 34 m. 26 unvollkommene und kleine Contractionen.

11 h. 40 m. 29 Contractionen.

11 h. 45 m. Injection von 2 mg.

11 h. 46 m. 20 sehr unvollkommene Contractionen, das Herz ist ganz blass und klein geworden.

12 h. — m. 18 Contractionen von leicht wellenförmigem Typus.

12 h. 15 m. 14 Contractionen. Sinusreizung wirkungslos.

12 h. 37 m. 14 Contractionen. 1 Tropfen Atropin in die Nähe des Herzens gebracht.

12 h. 40 m. 14 Contractionen.

12 h. 51 m. 16 sehr ausgesprochen wellenförmig verlaufende Contractionen.

3 h. 5 m. 14 schwache Contractionen.

3 h. 50 m. 18 schwache Contractionen.

Die Wirkungsweise des Protopins ist daher auf die Schlagfolge und auf die Art der Contraction gerichtet. Seine erste Wirkung ruft eine Verlangsamung der Action hervor, die Frequenz sinkt von 58 auf 14; dabei sind jedoch die Contractionen vollkommen, die Systolen etwas langsam und mühsam verlaufend, die Diastolen verlängert. Nach $1/4$—$1/2$ Stunde steigt die Frequenz wieder auf 26—28; doch ist nun die Action des Herzens eine veränderte: die Systolen werden sehr unvollkommen, das Herz sehr klein und

blass, und bald darauf nehmen seine Contractionen einen eigenthümlichen Charakter an, indem sie wellen- oder wurmförmig über den Herzmuskel verlaufen, sich häufig nur über einzelne Theile desselben erstreckend. In diesem Zustande kann das Herz viele Stunden weiter schlagen. Schon der ganze Charakter dieser höchst unregelmässigen Contractionen lässt darauf schliessen, dass es sich in der Hauptsache um eine Wirkung auf den Herzmuskel handelt. Unterstützt wird diese Auffassung durch die Wirkungslosigkeit von Atropin. Sehr auffallend ist die hochgradige Anämie des Herzens. Ob diese der Grund des Ausbleibens der Vaguswirkung ist, oder ob es sich um directe Lähmung der Hemmungsapparate im Herzen handelt, lässt sich nicht entscheiden.

II. Versuche an Säugethieren.

Versuch X. Meerschweinchen.

9 h. 57 m. Subcutane Injection von 5 mg Protopin (Chelidonium).

10 h. — m. Das Thier ist sehr unruhig, schiesst im Käfige herum, versucht an den Wänden emporzuklettern.

10 h. 12 m. Läuft noch immer unruhig herum, quiekt heftig und macht von Zeit zu Zeit heftige schmatzende Bewegungen.

10 h. 15 m. Die Unruhe lässt nach.

10 h. 25 m. Wieder völlig normal.

Versuch XI. Meerschweinchen.

3 h. 11 m. Subcutane Injection von 6 cg Opiumprotopin. Fast unmittelbar nach der Injection bemächtigt sich des Thieres grosse Unruhe; es rennt heftig mit der Schnauze gegen die Käfigstangen; dabei ununterbrochene Kaubewegungen.

3 h. 14 m. Eintritt eines ersten Krampfanfalles, aus Trismus und Nackenkrampf bestehend.

3 h. 18 m. Neuerlicher Anfall mit clonischen Zuckungen in den Vorderbeinen, Laufbewegungen gleichend.

3 h. 20 m. bis 4 h. 8 m. In dieser Zeit hat das Thier 22 Anfälle von verschiedener Intensität, die jedoch alle mit den geschilderten Symptomen, insbesondere den Laufbewegungen beginnen, worauf bei den heftigen Anfällen gewöhnlich Ueberschlagen nach rückwärts und wildes Umhergeschleudertwerden folgt.

4 h. 8 m. bis 4 h. 33 m. Krampffreie Pause; anfangs liegt das Thier unter den Zeichen höchster Erschöpfung auf der Seite, dann versucht es zu kriechen, wobei es seitlich umfällt; bald jedoch schwinden die Erscheinungen, das Thier ist nur äusserst matt.

4 h. 33 m. Neuerlicher Anfall, dem bis 5 h. 20 m. 6 weitere folgen. Beobachtung unterbrochen.

8 h. — m. Das Thier sitzt ruhig im Käfig. Am nächsten Morgen wird es todt gefunden.

Aus diesen zwei aus einer grossen Anzahl von Beobachtungen herausgehobenen Beispielen geht hervor, dass die Wirkung des Protopins auf Säuger von der auf Kaltblüter sehr verschieden ist. Ein narkotisches Stadium ist niemals, auch nur andeutungsweise vorhanden; vielmehr treten fast unmittelbar nach der Einverleibung des Giftes Zeichen von Unruhe und Angst, also Erregungszustände in der psychischen Sphäre auf, ohne dass jedoch jemals eine Andeutung vorhanden wäre, welche diese Erscheinungen mit einer gesteigerten Reflexerregbarkeit in Zusammenhang brächte. Anschreien, Schlagen auf den Käfig u. s. w. haben weder jetzt einen Einfluss, noch im Krampfstadium. Den bei stärkeren Gaben — für Meerschweinchen 4 cg, für Katzen 8 cg bis 1 dg — eintretenden stürmischen Krämpfen fehlt der Charakter von Reflexkrämpfen ebenfalls gänzlich; sie treten vollkommen unabhängig in sehr kurzen und ziemlich gleichmässigen Pausen — bei einer kräftigen Katze alle 10 Minuten — also periodisch ein; sind ganz besonders durch Lauf- und Sprungbewegungen in den vorderen Extremitäten charakterisirt, welche stets den Anfall einleiten und bei mässigen Graden mit Trismus und Nackenkrampf das ganze Bild ausmachen, während die höheren Grade mit ihrer bis zu 10 Minuten betragenden Länge und dem völlig ungeordneten, wilden Umhergeschleudertwerden auf dem Boden und bis zur Decke des Käfigs einen eminent epileptiformen Charakter tragen. Das ganze Vergiftungsbild zeigt also eine frappante Analogie zu den Erscheinungen der Camphervergiftung.[1])

Der Tod kann bei grossen Gaben — bei einem Meerschweinchen nach 1 dg — im Anfalle durch Erstickung eintreten, oder die Vergiftung zeigt einen protrahirteren Verlauf, es folgen sich im Laufe von 2—10 Stunden eine überaus grosse Anzahl von Anfällen, welche die Kräfte des Thieres consumiren: während es anfangs in den krampffreien Pausen noch zusammengekauert sitzt, liegt es später völlig kraftlos in passiver Seitenlage, und schliesslich tritt der Tod durch Erschöpfung ein.

Die Verhältnisse der Circulation wurden vermittelst des Kymographion am curarisirten und am nicht curarisirten Thiere eruirt. Als Beispiel der ersteren Art diene

Versuch XII. Katze von 2500 g. Tracheotomie, künstliche Respiration. 4 mg Curarin (Boehm) in die rechte Vena saphena injicirt. Vagi beiderseits abgeschnürt und durchtrennt. Linke Carotis am Kymographion.

---

1) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. S. 121—122.

	Mittlerer Druck	Frequenz in 10 Sec.	Bemerkungen
ı	193	38	
ı	156	17	Vagusreizung rechts.
ı	188	23	Vagusreizung links.
ı	175	38	Injection von 2 cg Chelidoniumprotopin in die V. saphena.
ı	104	34	
ı	234	35	
ı	214	36	
ı	204	34	
ı	159	38	Injection von 1 cg Protopin.
ı	189	35	
ı	176	34	
ı	60	23	Injection von 2 cg Protopin.
ı	72	34	
ı	68	29	Aussetzen der künstlichen Respiration.
ı	179	33	Wiedereinführung der künstlichen Respiration.
ı	174	35	
ı	217	43	Reizung des Rückenmarks durch 2 in der Höhe der letzten Halswirbel eingestochene Elektroden.
ı	161	35	
ı	141	30	
ı	125	27	Aussetzen der künstlichen Respiration.
ı	136	31	Vagusreizung.
ı	—	—	Schreiben auf der Abscissenaxe.

s Beispiel der Wirkungsweise am nicht curarisirten Thiere diene ›rsuch XIII. Starke Katze von 2920 g. Tracheotomie; keine he Athmung. Vagi durchtrennt.

ı	151	28	
ı	—	—	Injection von 4 cg Chelidoniumprotopin in die linke Vena cruralis.
ı	97	32	
ı	161	36	
ı	183	38	Tetanus; die starken Steigerungen bei Eintritt der Krämpfe sind nur sehr vorübergehender Natur.
ı	177	32	
ı	203	35	Tetanus.
ı	160	37	
ı	219	35	Tetanus.
ı	181	33	
ı	174	33	
ı	180	35	Vagusreizung bei 10 Rollen.
ı	159	38	
ı	84	37	Injection von 4 cg.
ı	110	37	Tetanus.
ı	73	25	
ı	78	27	Tetanus.
ı	73	32	
ı	98	26	Tetanus.
ı	81	31	
ı	Erstickung durch Verschluss der Canüle; gleichzeitig tritt Tetanus ein, der Schreiber geht 10 Sec. in einer Druckhöhe von 74 mm fast horizontal und senkt sich trotz sofort eingeleiteter künstl. Respiration dann rasch zur Abscissenaxe.		

Schliesslich ein Beispiel der Wirkung grosser Gaben.

Versuch XIV. Kaninchen von 1720 g. Tracheotomie, beide armirt; in das Halsmark 2 Elektroden eingeführt.

Zeit	Mittlerer Druck	Bemerkungen
11 h 26 m	102	
11 h 26 m	99	Subcutane Injection von 6 cg Opiumprotopin.
11 h 36 m	106	
11 h 36 m	104	Subcutane Injection von 2 cg.
11 h 43 m	92	
11 h 44 m	110	Rückenmarksreiz bei 5 Rollen.
11 h 51 m	60	
11 h 54 m	106	Rückenmarksreiz bei 4 Rollen.
11 h 56 m	70	
11 h 57 m	47	Verschluss der Trachealcanüle.
11 h 58 m	44	Oeffnung der Trachealcanüle. Injection von 2 cg in die jugularis externa sinistra. Der Druck sinkt binnen 1 auf 12 und darauf unter unregelmässigen Schwankung Abscisse.

Die in 2 Fällen sofort nach dem Stillstande der Circulation genommene Section ergab folgenden Befund: Linkes Herz straff trahirt, rechtes Herz schlaff. Die Herzohren zeigen fibrilläre Zu gen. Vorhöfe auf tactile und elektrische Reize prompt erregbar Ventrikel in dem einen Falle vollkommen unerregbar, in dem an sind nur durch starke Ströme ganz leichte Vibrationen einzelner Bi auszulösen.

Die Wirkung des Protopins auf die Circulation besteht den darin, dass bei kleinen und mittleren Dosen von 2, höchstens auf ein ganz vorübergehendes Absinken des Druckes unmitt nach der Injection der Blutdruck steigt. Am nicht curarisirten T treiben die einzelnen Tetani den Druck ganz vorübergehend mehr in die Höhe. Die Wirkung ist jedoch eine transitorische, der Druck geht bald zur Norm zurück. Wiederholt man die verleibung des Giftes, so erhält man wieder momentanen Abfall darauffolgendes Ansteigen; doch erreicht der Druck nicht meh alte Höhe, sinkt vielmehr immer tiefer; ebenso ist bei grös Dosen von 6—8 cg das Ansteigen nur ein ganz vorübergehendes weicht einem allmählichen Sinken des Druckes.

Die Aussetzung der künstlichen, sowie der Abschluss der n lichen Respiration hat nicht nur kein Ansteigen, sondern viel stets ein ganz entschiedenes Absinken des Druckes im Gefolge. V reizung blieb gänzlich ohne Effect. Hingegen hatte Reizung des markes constant seine Wirksamkeit bewahrt. Sensible Reize wied blieben ohne Einfluss.

Es ist daher die Wirkungsweise des Protopins einerseits auf das erz, andererseits auf das Gefässnervencentrum gerichtet; in beiden ällen lähmend, und zwar im Herzen schon bei mässigen Gaben die emmungsapparate, bei grösseren den Herzmuskel. Die peripheren efässnerven hingegen haben ihre Erregbarkeit bewahrt, man kann ırch directe Reizung ihrer Bahnen im Rückenmark Drucksteigerung zielen.

Ein besonderer Einfluss auf die Respiration ist nicht nachzueisen. Im Anfang, zur Zeit der psychischen Erregung der Thiere, ; die Respirationsfrequenz natürlich gesteigert. An einem gefesselten eerschweinchen, das 2 cg subcutan erhalten hatte, wurde die Freıenz während und nach den Anfällen gezählt; sie bewegte sich vischen 120—150 in 1 Minute. In dem Erschöpfungsstadium nach iufigen Anfällen pflegte die Athemfrequenz der Meerschweinchen ı. 180 zu betragen. Ebensowenig konnte ein Einfluss auf den igestionstract und die Secretionen wahrgenommen werden.

Sollten zum Schlusse die Wirkungen des Protopins auf den Orgasmus der Kalt- und Warmblüter zusammengefasst werden, so erıben sich folgende Punkte:

1. Auf den Frosch wirkt das Protopin in kleinen Dosen gleich :n meisten Opiumalkaloiden narkotisch.

2. In starken Gaben wirkt es auf die Muskelsubstanz, sowie auf e peripheren Nervenendigungen lähmend.

3. Die Reflexerregbarkeit ist bei kleinen und mittleren Gaben ohlerhalten, bei grossen aufgehoben.

4. Auf das Säugethier hat das Protopin eine der Campherverftung ähnliche Wirkung; doch unterscheidet sie sich von derselben ırch die Lähmung der Kreislaufsorgane.

Marburg i/H., im April 1890.

XXIII.

Untersuchungen über das Tetanusgift.

Von

Prof. Guido Tizzoni und Dr. Giuseppina Cattani.

Schon seit längerer Zeit hat man geglaubt, dass die pathogenen Bacterien giftige Stoffe hervorbringen, denen eigentlich das Krankheitsbild zuzuschreiben sei, welches dieselben im thierischen Organismus erzeugen.

Was insbesondere den Tetanusbacillus betrifft, so hat Brieger[1]) in seinen ersten Untersuchungen über die durch pathogene Bacterien gebildeten Alkaloide aus unreinen Culturen dieses Mikroorganismus verschiedene Toxine ausgeschieden, nämlich:

Tetanin, welches, Mäusen eingespritzt, sogleich eine besondere Starrheit, dann tetanische Krämpfe und Trismus und zuletzt den Tod hervorruft.

Tetanotoxin, dessen giftige Wirkung sich 10—20 Minuten nach der Einspritzung zeigt mit convulsiven Anfällen, welche nach und nach an Stärke und Ausdehnung zunehmen und mit allgemeiner Lähmung endigen.

Chlorwasserstoff-Toxin, welches typische tetanische Anfälle hervorruft und ausserdem die Absonderung von Thränen und Speichel beträchtlich vermehrt.

Endlich Spasmotoxin, welches bei Thieren clonische und tonische Krämpfe hervorbringt.

In einer in letzter Zeit erschienenen Arbeit berichten Weyl und Kitasato[2]), dass sie auch aus Reinculturen des Tetanusbacillus nach der Methode Brieger's Tetanin und Tetanotoxin haben darstellen können. Aber diese Forscher, gestützt auf die starke Giftigkeit, welche sie während ihren Versuche mehrmals an den flüssigen

---

1) Ptomaine. 1886. III. Bd. S. 89. Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 303. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1886. XIX. Bd. S. 31196.

2) Zur Kenntniss der Anaëroben. Zeitschrift für Hygiene. VIII. Bd. 5. Heft. Ausgegeben am 25. Juni 1890.

Culturen des Tetanus wahrzunehmen Gelegenheit gehabt haben, erklären, dass sie der Meinung sind, der Tetanusbacillus müsse eine noch viel giftigere Substanz hervorbringen, als das Tetanin, welches nur in verhältnissmässig grosser Dosis bei kleinen Thieren (weissen Mäusen) Convulsionen, Speichelfluss und Tod hervorbringt, während das Tetanotoxin nur Lähmung der Extremitäten erzeugt.

Uebrigens war schon vorher derselbe Brieger gemeinschaftlich mit Fränkel[1]), als er in letzter Zeit seine Studien über die durch pathogene Bacterien hervorgebrachten Gifte wieder aufnahm, zu einem sehr wichtigen Schlusse gelangt, nämlich dass diese Gifte nicht sowohl Basen, Alkaloide, sondern eiweissartige Körper, Toxialbumine sind, und hat er auch in den Reinculturen des Tetanusbacillus die Gegenwart eines Toxialbumins nachgewiesen.

Die Reinculturen des Tetanus Brieger's und Fränkel's befanden sich in peptonisirter Fleischbrühe mit Zucker, und das Verfahren, das Tetanotoxialbumin zu isoliren, ist dasselbe, welches dieselben Forscher zur Abscheidung der anderen von Bacterien erzeugten Toxialbumine angewendet haben; es besteht nämlich in wiederholten Fällungen mit angesäuertem absolutem Alkohol und zuletzt in einer Dialyse, um die Salze und andere dialysirbare Stoffe abzuscheiden. Auf diese Weise behaupten Brieger und Fränkel aus Tetanusculturen eine vollkommen reine Substanz erhalten zu haben, welche zu derselben Gruppe gehört, wie das Diphtheritisgift (mit welchem sie sich bei diesen ihren Untersuchungen vorzüglich beschäftigt haben) und wie dieses einigermaassen in Wasser löslich ist, im Gegensatz zu dem Toxialbumin der Cholera, des Typhus und des Staphylococcus pyogenes aureus, welche in Wasser schwer oder gar nicht löslich sind.

Nach diesen Forschern unterscheidet sich die Wirkung des aus den Tetanusculturen abgeschiedenen Toxialbumins von der des Toxins dadurch, dass es keine acute Vergiftung hervorbringt, während ein Tetanotoxin (in ziemlich starker Dosis injicirt) sogleich die für den Tetanus charakteristischen Erscheinungen erzeugt, das Toxialbumin dagegen, in ziemlich schwacher Dosis beigebracht, erst nach 4 Tagen die ersten Symptome dieser Krankheit (in Convulsionen und Paralyse bestehend) hervorruft, worauf nach kurzer Zeit der Tod folgt.

Aus einer kurzen Mittheilung in der Berliner medicinischen Ge-

1) Untersuchungen über Bacteriengifte. Berliner klin. Wochenschrift. 1890. Nr. 11 und 12.

sellschaft[1]) ersieht man, dass fast zu derselben Zeit wie Brieger und Fränkel auch Weyl und Kitasato aus Reinculturen des Tetanusbacillus eine Substanz ausgeschieden haben, welche stärkere Giftigkeit besitzt, als das Tetanin, und die sie für einen Eiweisskörper oder wenigstens für ein Analogon der Eiweisssubstanzen erklären.

Die Giftigkeit dieses Stoffes ist sehr stark. Wenige Milligramm genügen, um den Tetanus hervorzurufen und, wie sich die Autoren selbst ausdrücken, „nicht etwa den Tetanus, den wir mit anderen, bisher aus den Culturen erhaltenen Giften hervorbringen konnten, sondern wirklich das, was wir einen typischen Wundstarrkrampf nennen".

Die Wirkung dieses Giftes zeigt sich erst ziemlich spät. In der That bleibt das Thier nach einer kleinen Dosis lange gesund und zeigt erst nach 3—4 Tagen die ersten Krankheitserscheinungen, welche zu Anfang in Steifheit der Glieder bestehen, während die tetanischen Krämpfe, an welche wir natürlich denken, wenn man vom Tetanus spricht, und die man leicht durch Injection einer kleinen Menge von Strychnin hervorrufen kann, erst in den letzten Augenblicken des Lebens auftreten.

Ueber die Methode, nach welcher Weyl und Kitasato das Toxialbumin des Tetanus ausgeschieden haben, sowie über andere Eigenthümlichkeiten desselben können wir nichts sagen, denn bis jetzt sind uns die Resultate der genannten Forscher in Bezug auf diese Stoffe nur aus der kurzen oben citirten Mittheilung bekannt.

Da wir in dieser unserer Arbeit auch die (positiven) Resultate anführen werden, zu denen wir bei der Aufsuchung eines peptischen Ferments in Reinculturen des Tetanusbacillus gelangt sind, so wollen wir hier daran erinnern, dass man schon seit einiger Zeit angenommen hat, die Verflüssigung der Gelatine und anderer Albuminoidsubstanzen, welche einige Bacterien hervorbringen, rühre von der Wirkung eines peptischen Ferments her, welches die Bacterien selbst absondern, wie es zuerst Bitter[2]) mit Sicherheit für die Verflüssigung der Gelatine in den Culturen des Spirillus der asiatischen Cholera nachgewiesen hat.

In jüngster Zeit hat Fermi[3]) das Vorhandensein peptischer

1) Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 14. Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften. Berliner med. Gesellschaft. Sitzung vom 19. März 1890.

2) Ueber Fermentausscheidung von Vibrio Koch u. s. w. Archiv für Hygiene V. Bd. 1886. 2. Heft.

3) Die leim- und fibrinlösenden und diastatischen Fermente der Mikroorganismen. Centralbl. f. Bacteriologie u. Parasitenkunde. VII. Bd. Nr. 15. 1890.

Fermente in den Culturen verschiedener Bacterien nachgewiesen (Milzbrandbacillus, Spirillus von Koch, Spirillus von Finkler und Prior, Micrococcus prodigiosus u. s. w.); er hat diese Fermente isolirt und untersucht, welchen Einfluss die Temperatur, die Umgebung u. s. w. auf dieselben ausübt.

Wir müssen zunächst erwähnen, dass wir, als wir Anfang April die erste Nachricht über die neuesten Untersuchungen Brieger's und Fränkel's, sowie Weyl's und Kitasato's über das Tetanusgift erhielten, unsere eigenen Untersuchungen über denselben Gegenstand [1]) erst begonnen hatten. Wir glaubten sie jedoch nicht aufgeben zu sollen, denn es schien uns, sie würden, wenn sie auch zu keinem anderen Resultat führen sollten, als zu einer vollen Bestätigung der Schlüsse der genannten Forscher, immerhin ein gewisses Interesse besitzen, besonders in Hinsicht auf die biologischen Unterschiede, welche zwischen unserem Tetanusbacillus und dem Kitasato's bestehen (man vergleiche die Arbeit Kitasato's „Ueber den Tetanusbacillus" in der Zeitschr. f. Hygiene. VII. Bd. 1889 und unsere „Bacteriologischen Untersuchungen über den Tetanus". Beiträge zur pathologischen Anatomie u. s. w. VII. Bd. 1889).

Um uns eine grosse Menge des zu unseren Untersuchungen nöthigen Materials zu verschaffen, liessen wir reine Tetanusculturen sich unter Wasserstoffgas in Glasballons, welche Gelatine oder Fleischbrühe mit Zucker enthielten, entwickeln. Diese Culturen (auch die auf Gelatine) wurden bei 35° C. in die Wärmkammer gebracht und verursachten schon am 2. Tage nach der Impfung eine so lebhafte Gasentwicklung, dass die Ballons bei hermetischem Verschluss, wenn sie nicht sehr dicke Wände und die eigentliche Ballonform besassen, nicht selten zersprangen. Nach und nach aber hörte die Gasentwicklung auf und die Bacillen schlugen sich in dicker Schicht auf den Boden des Ballons nieder.

Diese Culturen wurden 8—10 Tage nach der Impfung, nachdem man sich ihrer Reinheit versichert hatte, durch ein vorher sterilisirtes Filtrum von Chamberland filtrirt. Das Filtrat wurde in sterilisirten Gefässen aufgefangen und jede Maassregel ergriffen, um jede Verunreinigung zu vermeiden, dann im luftleeren Raume bei 40° C. auf ungefähr die Häfte seines ursprünglichen Volumens abgedampft. Um uns nun zu vergewissern, dass es keine Tetanusbacillen mehr enthielt, wurden mit ihm einige Impfungen auf Fleischbrühe oder Ge-

1) Die Hauptresultate dieser Untersuchungen sind schon veröffentlicht worden in einer kurzen Notiz in der Riforma medica Juni 1890 und im Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde Juli 1890.

latine unter Wasserstoff ausgeführt, wobei für jedes Culturröhrchen 1 ccm angewendet wurde.

Sobald das negative Resultat dieser Impfversuche festgestellt war, begannen wir unsere Versuche mit filtrirten Tetanusculturen.

Von der schon durch uns festgestellten Thatsache ausgehend, dass unser Tetanusbacillus bei den successiven Uebertragungen auf Gelatine seine ganze Virulenz behält, während er in Fleischbrüheculturen schnell abgeschwächt wird, so dass er schon in dritter Generation keine tetanogene Wirkung mehr äussert, haben wir zunächst untersucht, ob in entsprechender Weise filtrirte Gelatineculturen des Tetanusbacillus toxisch sind, in Fleischbrühe ausgeführte aber ohne Erfolg.

Die Resultate sind unserer Erwartung gemäss ausgefallen.

In der That haben wir das Filtrat von Gelatineculturen ausgezeichnet toxisch befunden, wie es sich durch an Thieren vor der Filtration ausgeführte Einspritzungen äusserst virulent gezeigt hatte. Ganz ohne Giftwirkung war dagegen, auch wenn es in grosser Menge injicirt wurde, das von Fleischbrüheculturen (vierter Generation) herrührende Filtrat, welches auch vor der Filtration, Thieren inoculirt, in diesen kein tetanisches Symptom hervorgebracht hatte.

Diese Thatsache ist für uns von grossem Interesse, denn sie begründet, wenn wir uns nicht täuschen, noch einen anderen sehr bemerkenswerthen Unterschied zwischen den biologischen Eigenschaften unseres Tetanusbacillus und des von Kitasato isolirten.

In der That, wir müssen es hier wiederholen, waren unsere Tetanusculturen in Fleischbrühe ohne Virulenz und Toxicität, und gerade aus Culturen in Fleischbrühe haben Brieger und Fränkel das toxische Albumin des Tetanus abgeschieden.

Was das Krankheitsbild betrifft, welches an Thieren durch Unterhautinjection von filtrirten Tetanusculturen in Gelatine hervorgerufen wird, so kann man sagen, dass es demjenigen vollkommen gleich ist, welches man durch Inoculation virulenter Tetanusculturen erhält.

Die tetanischen Erscheinungen treten nicht unmittelbar auf, sondern beginnen erst 8—10 Stunden nach der Injection und bestehen von Anfang an in Erhöhung der Reflexerregbarkeit und in Steifheit des injicirten Gliedes, welches aus mässiger Beugung allmählich in gewaltsame Streckung übergeht. Dann verbreitet sich die vermehrte Erregbarkeit und die tonische Muskelzusammenziehung fortschreitend von dem operirten Gliede auf das entsprechende gegenüberliegende, auf den Rumpf, auf die Vorderglieder, auf den Hals. Nun liegt das

Thier mit dem Bauch auf der Erde, die Glieder steif von sich streckend, mit aufgerichtetem Schwanz, scharf ausgesprochenem Opisthotonus, Trismus, keuchender Respiration und mit allgemeinen clonischen Krämpfen bei dem geringsten Geräusch oder sonstiger Erregung.

Unter diesen Erscheinungen tritt der Tod ein zwischen 18 bis 20 Stunden und 3 Tagen nach der Injection; je nach der Menge der injicirten Cultur.

In dieser Beziehung wollen wir sogleich sagen, dass die toxische Kraft der filtrirten Tetanusculturen in Gelatine wahrhaft furchtbar ist. Um mittelgrosse Kaninchen durch Tetanus zu tödten, genügen in der That sehr geringe Mengen von diesen Culturen, wie z. B. $^1/_2$ ccm, 1 Tropfen, ja $^1/_{10}$ Tropfen. Auch mit solchen minimalen Mengen erhält man das klassische Krankheitsbild des Tetanus, nur beginnen die Symptome einige Stunden später, als nach der Injection grösserer Mengen, entwickeln sich ein wenig langsamer, und der Tod tritt, wie wir oben angegeben haben, etwas später ein. Während nach Injection von 0,5 ccm der filtrirten Cultur der Tod des Thieres binnen 24 Stunden erfolgt, tritt er bei 1 Tropfen erst nach 48—50 Stunden, bei $^1/_{10}$ Tropfen nach 3 Tagen ein.

Diese Thatsache, dass so geringe Mengen filtrirter Tetanusculturen genügen, um einen tödtlichen Tetanus hervorzubringen, erklärt es uns, warum bei mit Reinculturen angestellten Experimenten beim Tode der mit Tetanusbacillen inoculirten Thiere diese sowohl an der Impfstelle, als in den inneren Organen fehlen können, und lässt uns als wahrscheinlich annehmen, dass man in den meisten Fällen bei der Inoculation von Tetanusculturen in den Thieren viel mehr eine Intoxication, als eine eigentliche und wirkliche Infection hervorbringt.

In Betreff der Wirkungssphäre der in den Tetanusculturen enthaltenen toxischen Substanz haben wir mehrmals die Beobachtung gemacht, dass, wenn man alle Nerven eines Gliedes durchschneidet, die Muskelstarre in diesem Gliede nicht eintritt oder suspendirt wird, je nachdem die Nervendurchschneidung vor oder nach dem Auftreten der Tetanussymptome ausgeführt wird.

Endlich fügen wir noch hinzu, dass wir mehrmals festgestellt haben, dass bei Thieren, denen wir Tetanusgift injicirt hatten, die Temperatur im Rectum durchaus keine Veränderung zeigt, so lange die tetanischen Erscheinungen örtlich bleiben, und allmählich sinkt, bis sie unter 35° C. fällt, wenn die Symptome allgemein werden. Niemals haben wir eine Erhöhung der Temperatur bemerken können.

Das Sectionsresultat der an Tetanusintoxication gestorbenen Thiere ist durchaus negativ, man findet nur die Harnblase durch Harn stark ausgedehnt.

Die Injection einer kleinen Menge von filtrirter Tetanuscultur in Gelatine bringt dieselbe Wirkung hervor, wenn sie in den Blutkreislauf, wie wenn sie unter die Haut gemacht wird, doch mit gewissen Unterschieden in dem Ganzen des Krankheitsbildes, wie man aus dem Experimente ersehen wird, welches wir jetzt beschreiben wollen.

Am 14. Mai 1890 3 Uhr Nachmittags. Graues Kaninchen, 1,290 Kilo wiegend. Man spritzt in die rechte Jugularis $^1/_2$ ccm einer filtrirten Tetanuscultur aus Gelatine, unter Wasserstoff bereitet, ein.

Am 15. Mai Morgens 9 Uhr. Das Thier liegt auf der Seite. Seine Wirbelsäule ist seitlich gebogen, starker Opisthotonus. Seine Glieder sind nicht steif, wenn man sie vollkommen ruhig lässt, aber bei jedem kleinen Geräusch zeigt es allgemeine clonische Krämpfe. Wenn man ein Glied anrührt, so wird dieses sogleich steif und zugleich entstehen allgemeine Convulsionen.

An demselben Tage 11 $^1/_2$ Uhr Morgens. Bei dem geringsten Geräusch wird das Thier von allgemeinen tonischen Krämpfen befallen, wodurch es ganz steif wird. Respiration stark keuchend.

Um 2 Uhr Nachmittags stirbt es.

Wenn man in den Nervus ischiadicus eine sehr kleine Menge (höchstens einen Tropfen, vielleicht nur Bruchtheile eines Tropfens) filtrirter Tetanuscultur in Gelatine injicirt, so bringt man bei Kaninchen ein Krankheitsbild hervor, welches vollkommen demjenigen entspricht, welches durch subcutane Einspritzung einer minimalen Menge dieser Culturen erzeugt wird.

Von vielen Experimenten, die wir ausgeführt haben, berichten wir als Beispiel folgendes.

Am 24. Mai 1890. Grosses, graues Kaninchen, 3,240 Kilo schwer. Der Stamm des Nervus ischiadicus wird blossgelegt und in ihn mittelst einer feinen sterilisirten Spritze von Turcini höchstens 1 Tropfen filtrirter Tetanuscultur eingebracht. Obgleich die Injection so ausgeführt worden ist, dass zweifellos nichts von der Flüssigkeit ausserhalb des Nerven verschüttet worden ist, wird doch das Operationsfeld auf das Sorgfältigste abgetrocknet.

Am 25. Mai um 9 Uhr Morgens. Das Thier lahmt ein wenig an dem operirten Bein, welches etwas angezogen und reizbarer ist, als im Normalzustande.

An demselben Tage um 6 Uhr Nachmittags. Die örtlichen Symptome sind deutlicher, aber das Bein befindet sich noch in Beugung.

Am 26. Mai Vormittags. Das Thier hält das operirte Glied sehr steif und nach hinten gestreckt; auch das andere Hinterbein ist sehr reizbar.

Am 27. Mai 8 Uhr Vormittags. Steifheit des ganzen Hintertheils. Das Thier ist sehr erregbar; bei dem geringsten Geräusche treten allgemeines Zittern und clonische Krämpfe auf.

An demselben Tag 4 Uhr Nachmittags. Die Steifheit hat sich auf den Rumpf und das Vordertheil verbreitet. Das Thier liegt mit dem Bauch auf der Erde, die Wirbelsäule ist stark nach der operirten Seite zu gekrümmt, der Schwanz steht aufrecht, stark ausgeprägter Opisthotonus, Zittern und Convulsionen treten bei der geringsten Reizung auf.

Am 28. Mai 8 Uhr früh. Das Thier stirbt. Die Section ist resultatlos. Man findet nur die Blase durch Urin ausgedehnt.

Auch durch Injection von minimalen Mengen von filtrirten Tetanusculturen unter die Dura haben wir das gewöhnliche, mehrmals beschriebene Bild des Tetanus erhalten, abgesehen natürlich von der Verschiedenheit im Ausgangspunkt der ersten Symptome. Als Beispiel der mehrmals von uns durch Injection unter die Dura erhaltenen Resultate führen wir folgendes Experiment an.

Am 20. Mai 1890 2 Uhr Nachmittags. Graues Kaninchen, 1,590 Kilo wiegend. Nach der Trepanation des Schädels wird unter die Dura mater ungefähr 1 Tropfen einer filtrirten Tetanuscultur in Gelatine injicirt.

Am 21. Mai 8 Uhr Morgens. Das Thier hält das Ohr der Seite, an welcher die Operation ausgeführt worden war, gerade nach hinten. Auch bei leichter Berührung der Schnauze treten krampfhafte Zusammenziehungen der Kopf- und Gesichtsmuskeln ein.

An demselben Tage 10 Uhr Abends. Das Thier ist sehr erregbar, nicht nur am Kopfe, sondern an allen Körpertheilen. Wenn es gereizt wird, reagirt es sehr stark und flieht, als wäre es wüthend. Der Kopf ist ein wenig gestreckt und die Bewegung der Glieder durch einen leichten Grad von Steifheit behindert. Wenn es sich auf die Erde setzt, hebt es mehrmals schnell hintereinander die Vorderbeine in die Höhe, so stark ist die Reizung, welche ihm die Berührung mit der Erde verursacht.

Am 22. Mai 8 Uhr Vormittags. Das Thier ist starr, als bestände es aus einem einzigen Stück. Aber die Steifheit ist grösser am Kopf, welcher bei Berührung der Ohren und des Rückens in starken Opisthotonus geräth. Die Hinterbeine sind weniger steif als die vorderen und der Rumpf gebeugt und nicht gestreckt. Das Thier hat starke Athemnoth und ist höchst erregbar, wo man es auch berühren möge. Bei Berührung zeigt es Neigung nach rückwärts zu gehen.

An demselben Tage 11 Uhr Vormittags. Das Thier liegt auf der Seite. Bei dem geringsten Geräusch oder bei Berührung reagirt es mit allgemeinen Convulsionen. Fortdauer des sehr starken Opisthotonus.

An demselben Tage 12 Uhr Tod.

Bei der Section zeigt das Centralnervensystem normales Aussehen. Im Gehirn findet sich nur eine leichte Röthung, der Stelle entsprechend, wo die Injection unter die Dura ausgeführt wurde. —

Ferner haben wir untersucht, ob das Tetanusgift auch von dem Magen aus wirksam ist. Zu diesem Zweck führten wir mittelst eines

elastischen Katheters in den Magen von Kaninchen ziemlich reichliche Mengen filtrirter Tetanusculturen in Gelatine ein (bis zu 9 ccm). Die so behandelten Thiere haben niemals krankhafte Erscheinungen gezeigt.

Diese Thatsache stimmt vollkommen mit den Beobachtungen Sormani's überein, dass nämlich das Tetanusvirus, wenn es in den Magen eingeführt wird, wirkungslos bleibt, und wird ihre Erklärung in anderen Erscheinungen finden, über welche wir weiter unten berichten werden. —

Weiterhin gingen wir zu der Untersuchung über, wie sich das in Tetanusculturen gelöste Gift gegen Säuren, Alkalien und Wärme verhält.

Wir liessen 5 Stunden lang einen Strom von Kohlensäure durch einige Cubikcentimeter sterilisirten destillirten Wassers streichen, welchem $^1/_2$ ccm einer filtrirten Tetanuscultur hinzugefügt worden war. Nach dem Durchgang der Kohlensäure zeigte diese Flüssigkeit keinen Niederschlag irgend welcher Art. Dennoch wurde sie filtrirt, bevor man sie einem Kaninchen unter die Haut einspritzte. Dieses erkrankte am Tetanus und starb nach kurzer Zeit.

Dann versuchten wir die organischen Säuren und fanden, dass diese in geringer Menge die Toxicität der Tetanusculturen nicht verändern und in grösserer Menge nur die Wirkung derselben ein wenig verzögern.

So bringt z. B. $^1/_2$ ccm filtrirter Tetanuscultur, zu welcher man vor $^1/_2$ Stunde, vor 10 Stunden und vor 3 Tagen einen Tropfen Eisessig hinzugefügt hat, wenn sie einem Thiere unter die Haut gespritzt wird, bei diesem den Tod hervor wie ohne Ansäuerung; nach Einspritzung derselben Menge von Cultur aber, welche vor 24 Stunden mit drei Tropfen Eisessig angesäuert worden war, zeigten sich die ersten Symptome des Tetanus etwas später und verallgemeinerten sich etwas langsamer.

Von mineralischen Säuren haben wir die concentrirte Chlorwasserstoffsäure versucht und gefunden, dass die Toxicität der Tetanusculturen durch Hinzufügung einer sehr kleinen Menge derselben nicht verändert wird, wenn nur die Säuerung ziemlich kurze Zeit ($^1/_2$ Stunde z. B.) vor der Injection in das Thier stattgefunden hat. Dagegen wird durch längere Einwirkung derselben Säuremenge die toxische Kraft der Culturen geschwächt oder selbst aufgehoben. Dasselbe tritt bei stärkerer Säuerung schon nach kurzer Zeit ein.

In der That liefert $^1/_2$ ccm filtrirter Tetanuscultur schon 2 Stunden nach Hinzufügung einer sehr kleinen Menge von Chlorwasser-

stoffsäure, wenn er unter die Haut von Kaninchen eingespritzt wird, nur locale, auf das Glied, an welchem die Injection gemacht wurde, beschränkte tetanische Erscheinungen, welche nach einigen Tagen verschwinden und das Thier bei guter Gesundheit lassen. Dieselbe Menge von Cultur, mit derselben Salzsäuremenge angesäuert, erzeugt, wenn nach der Säuerung längere Zeit verflossen ist (5 Stunden bis 3 Tage), bei den Thieren kein Krankheitssymptom mehr. Ebenso unwirksam ist die Einspritzung 1/2 ccm filtrirter Tetanuscultur, welcher nur 3/4 Stunde vorher ein starker Tropfen concentrirter Salzsäure zugesetzt worden ist. Dies beweist uns zweifellos, dass Mineralsäuren auf die Toxicität der Tetanusculturen eine schädliche Wirkung ausüben, welche sich schon nach kurzer Zeit bei einer nicht ganz schwachen Ansäuerung, bei einer äusserst geringen aber erst nach etwas längerer Zeit zeigt.

Die Alkalien dagegen üben auf die Toxicität der Tetanusculturen gar keinen Einfluss aus. Wenn man einem Thiere 1/2 ccm einer Tetanuscultur unter die Haut injicirt, welcher seit wechselnder Zeit (1/2 bis 24 Stunden) 2 Tropfen einer 50proc. Aetzkalilösung zugesetzt worden waren, so folgt immer, wie wir gesehen haben, auf diese Einspritzung das gewöhnliche Bild des acuten Tetanus und der Tod.

Ebenso üben die Neutralsalze durchaus keinen Einfluss auf die Toxicität der Tetanusculturen aus; wir haben dies mit Sicherheit für das schwefelsaure Ammoniak festgestellt, wie wir weiterhin zeigen werden.

Sehr interessant sind die Resultate, welche wir erhalten haben, als wir den Einfluss der Wärme auf das in den Tetanusculturen enthaltene Gift untersuchten.

Hohe Temperaturen, wie 100° C. im Dampfsterilisationsapparate, 80 und 60° C. im Wasserbade, wenn sie auf kleine Mengen (1/2 ccm) von Tetanusculturen einwirken, vernichten nach 1stündiger Einwirkung die toxische Kraft dieser Culturen vollständig, so dass dieselben in den Thieren kein einziges Krankheitssymptom hervorrufen, nicht einmal Abmagerung.

Wenn man einigermaassen die Höhe und Wirkungsdauer der Temperatur vermindert, kann man eine gradweise Abschwächung der Toxicität der Culturen erreichen. So z. B. ruft eine Tetanuscultur, wenn sie 1/2 Stunde lang auf 60° C. erhalten worden ist, bei Thieren nur leichte örtliche Erscheinungen hervor, welche sich auf das Glied beschränken, in welches die Injection gemacht worden ist, und nach kurzer Zeit verschwinden. Dagegen erzeugt nach einer 15 Minuten dauernden Einwirkung derselben Temperatur von 60° C. die Tetanuscultur auffallende Abmagerung und sehr starke tetanische Er-

scheinungen, welche lange andauern, aber immer auf das Glied beschränkt bleiben, in welches die Einspritzung gemacht wurde.

5 Minuten lang der Temperatur von 60° C. ausgesetzt, bringt die filtrirte Tetanuscultur verbreitetere tetanische Symptome hervor, welche dann die beiden Hinterbeine und die hinteren Theile des Rückens betreffen, so dass das Thier einen ganz deutlichen Pleurosthotonus zeigt. Ausserdem dauern diese Symptome in ziemlicher Stärke über 1 Monat lang.

Wenn sie 1 Stunde lang auf 58° C. erwärmt worden ist, verursacht die filtrirte Tetanuscultur nur eine leichte vorübergehende Contraction des Gliedes, in welches die Einspritzung gemacht worden ist, wenn sie aber 1 Stunde lang bei 55° C. gestanden hat, so tödtet sie die Thiere unter allen Erscheinungen des Tetanus; doch verzögert sich ihr Auftreten ein wenig, die Symptome entwickeln sich langsamer und der Tod erscheint, im Verhältniss zu der Menge der injicirten Cultur, ziemlich spät, z. B. 4 Tage nach der Operation.

Endlich tödtet filtrirte Tetanuscultur, wenn sie 1 Stunde lang einer Wärme von 50° C. ausgesetzt gewesen ist, Thiere unter den Erscheinungen des acutesten Tetanus, was beweist, dass sie nichts von ihrer Toxicität verloren hat.

Aus dem oben Vorgebrachten sieht man deutlich, dass die Wärme je nach dem Grade und ihrer Wirkungsdauer eine fortschreitende Verminderung und zuletzt eine vollkommene Zerstörung der Toxicität der Tetanusculturen hervorbringen kann, und zwar auch bei nicht sehr hoher Temperatur und bei nicht sehr lange dauernder Einwirkung derselben. Wenn schon die Sporen des Tetanus nicht zu den gegen Wärme widerstandskräftigsten gehören, so leistet ihr doch die toxische Substanz des Tetanus noch weniger Widerstand.

Dies beweist von Neuem, wie wenig eindeutige Resultate Untersuchungen über Bacteriengifte ergeben, welche mit Culturen, die durch Wärme sterilisirt wurden, angestellt werden, auch wenn diese nicht sehr hoch ist. —

Noch einen anderen Punkt wollten wir aufklären (besonders in Hinsicht auf künftige chemische Untersuchungen), nämlich ob das in den Tetanusculturen enthaltene Gift dialysirbar ist oder nicht.

In dieser Beziehung haben wir zu bemerken, dass wir, um jede Infection der Flüssigkeit während der Dialyse zu vermeiden, diese Operation immer mit sterilisirten Gefässen und Dialysatoren, sowie mit ebenfalls sterilisirtem destillirten Wasser ausgeführt haben. Auf diese Weise haben wir, auch nach einer mehrere Tage dauernden Dialyse, unser Material immer frei von Verunreinigung erhalten und mit

Sicherheit feststellen können, dass Tetanusculturen, auch wenn sie während mehrerer auf einander folgender Tage dialysirt worden sind, ihre ganze Toxicität in demselben Grade behalten, wie vor der Dialyse. Dies beweist, dass das Tetanusgift nicht dialysirbar ist.

Nach Feststellung der oben behandelten Thatsachen wollten wir untersuchen, ob in unseren Culturen des Tetanusbacillus, welcher die Eigenschaft besitzt, Gelatine und Blutserum zu verflüssigen, ein peptisches Ferment zu finden sei, ähnlich wie es für die Culturen verschiedener anderer Bacterien nachgewiesen worden ist.

Zu diesem Zweck brachten wir Würfel von Eiweiss und Fäden von Fibrin in 1 ccm filtrirte Tetanuscultur enthaltende Gelatine, oder gossen eine gleiche Menge filtrirter Cultur in Röhren, welche sterilisirte Gelatine zu 10—15 Proc. enthielten.

Natürlich wurden alle diese Operationen so ausgeführt, dass die Infection des Materials, mit dem wir experimentirten, vermieden wurde.

Die Röhren mit den Eiweisswürfeln, sowie mit den Fibrinfäden wurden bei 35° C. gehalten, die mit der Gelatine bei 22° C.

Unter diesen Umständen zeigten die Eiweisswürfel nach langer Zeit abgestumpfte Kanten, während auf dem Boden der Glasröhre sich ein weisser pulveriger Niederschlag sammelte. Die Fibrinfäden schwollen zuerst auf und wurden durchscheinend, dann theilten sie sich in kleine Stückchen, welche sich zuletzt vollständig auflösten.

Die Gelatine begann vom 2. Tage an sich von der Oberfläche nach dem Boden der Röhre hin zu verflüssigen. Diese Verflüssigung erstreckte sich nach und nach auf die ganze Masse der Gelatine, welche ungefähr in derselben Zeit, wie in den Culturen des Tetanusbacillus, vollkommen zerschmolz.

Diese Versuche wurden mehrmals wiederholt, immer mit demselben Erfolg; immer erhielten sich die beobachteten Flüssigkeiten vollkommen steril. So können wir ohne irgend eine Einschränkung den Schluss ziehen, dass in filtrirten Tetanusculturen in Gelatine ein Ferment vorhanden ist, welches Gelatine, Fibrin und in sehr geringem Grade auch geronnenes Eiweiss aufzulösen vermag.

Ganz negativ dagegen waren unsere Resultate, als wir untersuchten, ob in den Tetanusculturen in Gelatine ein diastatisches Ferment oder Invertin vorhanden sei.

Ebenso negativ fielen unsere Resultate aus, als wir in Tetanusculturen in Fleischbrühe ein diastatisches Ferment und Invertin oder das peptische Ferment aufsuchten, welches wir in den Gelatine-

Gelatineculturen nachgewiesen haben, und zwar ebensowohl wenn wir der Fleischbrühe die saure Reaction liessen, welche dieselbe infolge der Entwicklung des Tetanusbacillus annimmt, als auch wenn wir sie leicht alkalisch machten.

Nach Diesem haben wir die Art und Weise untersucht, wie sich das peptische Ferment der Tetanusculturen in Gelatine gegen jene Agentien verhält, die wir schon wegen der in ihnen enthaltenen toxischen Substanz geprüft hatten.

Bei diesen Untersuchungen haben wir gesehen, dass die filtrirte Tetanuscultur in Gelatine nach sehr schwacher Ansäuerung mit einer Mineralsäure (Chlorwasserstoff) noch Fibrin auflöst, wenn auch langsamer, dass sie aber nach stärkerer Säuerung, ungefähr bis zu dem Grade, bei welchem man die künstliche Verdauung mit Pepsin auszuführen pflegt, keine Wirkung mehr auf Fibrin hervorbringt, welches auch nach ziemlich langer Zeit unverändert bleibt.

In Bezug auf die Wirkung der Wärme haben wir gefunden, dass, wenn man 1/2 ccm filtrirte Tetanuscultur im Wasserbade eine Stunde lang bei 80° C. erhält, diese vollkommen das Vermögen verliert, Gelatine zu verflüssigen und Fibrin aufzulösen.

Endlich haben wir uns bemüht, die in den Tetanusculturen enthaltene toxische Substanz in trockenem Zustande zu erhalten.

Zu diesem Zweck versuchten wir zuerst dasselbe Mittel, welches Brieger und Fränkel angewendet haben, um das Gift der Diphtheritis, und wie sie deutlich erklären, auch das des Tetanus zu isoliren. Nachdem also die Cultur filtrirt und im luftleeren Raum bei 40° C. auf ungefähr ein Drittel ihres ursprünglichen Volumens abgedampft war, schlugen wir sie mit ihrem 10fachen Volumen absoluten Alkohols nieder, indem wir sie tropfenweise in den Alkohol hineinfallen liessen; darauf säuerten wir sie vorsichtig mit Eisessig an. Auf diese Weise erhielten wir einen reichlichen weissen, flockigen Niederschlag, welcher, nachdem er 12 Stunden lang ruhig in Eis gestanden hatte, sich von der Flüssigkeit vollkommen trennte und am Boden des Gefässes festsass.

Nachdem wir die Flüssigkeit abfiltrirt hatten, nahmen wir das Präcipität in destillirtem Wasser wieder auf, filtrirten und schlugen es nochmals mit seinem 10fachen Volumen absoluten Alkohols, der nur leicht mit Essigsäure angesäuert war, nieder.

Dieses Verfahren wurde 6—7 mal nacheinander wiederholt.

Bei den successiven Fällungen erhielt man ein immer weisseres Präcipität, während ein bräunliches Pulver auf dem Filter zurückblieb, durch welches man die wässrige Lösung des Niederschlages

selbst hindurchfliessen liess. Nach 6—7 Fällungen wurde die wässrige Lösung des Präcipitats, welches eine gelb-grünliche Farbe zeigte und dick, fast leimartig war, mehrere Tage lang dialysirt, bis das Wasser ausserhalb des Dialysators beim Einäschern auf einem Platinblech fast keinen Rückstand mehr hinterliess, weder von organischen Stoffen, noch von Salzen.

Hierauf wurde die im Dialysator enthaltene Flüssigkeit durch Abdampfung im luftleeren Raum bei 40° C. ihrem Volumen nach vermindert und endlich im leeren Raum über Schwefelsäure zur Trockne abgedampft, wobei eine reichliche Menge einer körnigen, grau-grünlichen Masse erhalten wurde.

Da wir durchaus nicht zweifelten, dass diese Methode, wie Brieger und Fränkel, so auch uns ein gutes Resultat geben würde, führten wir die ganze Operation aus, ohne die Toxicität der Präparate zu versuchen. Aber als wir dazu gelangten, die toxische Kraft der so erhaltenen Substanz zu prüfen, fanden wir zu unserer Verwunderung, dass dieselbe vollkommen wirkungslos war.

Nun kehrten wir wieder zum Anfang zurück und untersuchten die Toxicität der wässrigen Lösung des ersten, durch absoluten, angesäuerten Alkohol erhaltenen Niederschlags. Wir liessen ihn in Berührung mit dem Alkohol von 2 Stunden bis zu 4 Tagen, hielten ihn in Eis im Dunkeln, oder am Licht in der Temperatur der Umgebung.

Die Resultate, welche wir bei diesen verschiedenen Experimenten erlangt haben, waren alle übereinstimmend negativ; die Thiere zeigten keine Erscheinung des Tetanus, ja nicht einmal Abmagerung, während die betreffende filtrirte Cultur in der Menge von ½ ccm Thiere von dem Gewicht von ungefähr 2 kg binnen 28 Stunden unter allen Erscheinungen des Tetanus tödtete.

Nun untersuchten wir, ob vielleicht die toxische Substanz durch den Alkohol niedergeschlagen worden sei oder sich in dem alkoholischen Filtrat aufgelöst vorfände.

Zu diesem Zweck wurden 650 ccm alkoholischen Filtrats, welche von 2 Fällungen von 32 ccm Cultur herrührten, bei 40° C. im leeren Raum zur Trockne abgedampft. Wir nahmen es in Wasser wieder auf und injicirten die ganze Lösung einem Thier, welches niemals das geringste Krankheitssymptom dargeboten hat.

Dies beweist uns, dass durch die Fällung mit absolutem Alkohol die in den Tetanusculturen enthaltene toxische Substanz unwirksam gemacht wird.

Bei den wenig ermuthigenden Erfolgen unseres ersten Versuchs,

das Tetanusgift zu isoliren, wollten wir versuchen, ob es durch ein einfacheres Verfahren gelänge, diesem so leicht zu verändernden Gifte seine ganze Wirksamkeit zu erhalten, wenn man es zur Trockne und in einen verhältnissmässig reinen Zustand brächte.

Zu diesem Zweck dialysirten wir unter den oben angegebenen Vorsichtsmaassregeln, um jede Infection der Flüssigkeit zu vermeiden, eine gewisse Menge filtrirter Cultur, und nach einigen Tagen, als uns die Untersuchung des ausserhalb des Dialysators befindlichen Wassers nur noch Spuren von organischen Substanzen und Salzen ergab, verdampften wir bei 40° C. im leeren Raum das dialysirte Filtrat, welches sauer reagirte, und trockneten es im leeren Raum über Schwefelsäure ein.

Auf diese Weise erhielten wir in mässiger Menge eine amorphe Substanz, aus Schuppen bestehend und glänzend, von gelb-bräunlicher Farbe.

Wenige Milligramme dieser Substand in 1 ccm destillirten Wassers gelöst und Thieren unter die Haut gespritzt riefen in diesen ein ebenso acutes und charakteristisches Bild des Tetanus hervor, wie einfach filtrirte Culturen.

Durch diesen guten Erfolg ermuthigt, versuchten wir die Fällung mittelst schwefelsauren Ammoniaks, indem wir das gewöhnlich zur Niederschlagung albuminoider Stoffe gebrauchte Verfahren anwendeten, wie es auch von Mosso zur Isolirung des im Serum des Aalblutes enthaltenen Giftes, und von Brieger und Fränkel zur Abscheidung des Diphtheritisgiftes angewendet worden ist. Nur haben wir, um die Infection der Flüssigkeit zu verhüten, die ganze Operation in sterilisirten Gefässen und mit ebenfalls sterilisirten Flüssigkeiten ausgeführt.

Das durch schwefelsaures Ammoniak hervorgebrachte, mit gesättigter Lösung dieses Salzes genau ausgewaschene Präcipität nahmen wir in Wasser wieder auf und dialysirten es mit sterilisirtem Wasser in verschlossenen und sterilisirten Dialysatoren und Gefässen. Wir setzten die Dialyse mehrere Tage lang fort, bis in dem ausserhalb des Dialysators befindlichen Wasser nur noch minimale Spuren von organischer Substanz und keine Reaction auf schwefelsaure Salze mehr zu finden war.

Nun wurde die Dialyse unterbrochen und das Volumen der dialysirten Flüssigkeit, welche einer Eiweisslösung ähnlich war, vermindert, indem sie im leeren Raum bei 40° C. abgedampft wurde.

Nach der Abdampfung zeigte die Flüssigkeit eine gelbliche Farbe und entschieden saure Reaction. Darauf folgte Austrocknung im

eren Raum über Schwefelsäure, und wir erhielten eine amorphe ıbstanz von dem Aussehen glänzender Schüppchen, von goldgelber ırbe und von mässiger Löslichkeit in Wasser.

Von 40 ccm Cultur erhielten wir 1,033 g dieser Substanz, deren xische Kraft sich hinsichtlich der Beschaffenheit und der schnellen ıtwicklung des Krankheitsbildes, welches sie hervorruft, in nichts ›n den einfach filtrirten Culturen unterscheidet; dies geschieht auch it ziemlich kleinen Dosen dieser Substanz, wie man aus dem folənden Experiment ersehen kann.

Am 30. Mai 1890 3½ Uhr Nachmittags. Kaninchen von 1,920 Kilo ewicht. Es werden unter die Haut des linken Schenkels 4 mg von ər trockenen Substanz injicirt, welche durch Fällung mit schwefelsaurem mmoniak erhalten worden war, in ½ ccm sterilisirten destillirten Wassers əlöst.

Am 31. Mai 8 Uhr Morgens. Das Bein, in welches die Injection əmacht worden war, ist steif und wird nach hinten gehalten.

Am 1. Juni 8 Uhr Morgens. Das Thier liegt auf der Erde mit len Zeichen des Tetanus. Die Beine sind steif und gestreckt, der :hwanz aufgerichtet, Opisthotonus und Convulsionen bei dem geringsten eräusch.

An demselben Tage 10½ Uhr Morgens Tod. Section resultatlos. ie Blase durch Urin ausgedehnt.

Dies ist das Krankheitsbild, welches man durch 2 mg toxischer ıbstanz für jedes Kilo des Thiergewichts hervorbringt. Wahrscheinch würden aber auch geringere Mengen dieses Stoffs genügen, um ısselbe Krankheitsbild zu erzeugen, wenn auch vielleicht etwas ıngsamer.

Die chemischen Reactionen, welche die toxische Substanz des etanus giebt, wenn man sie durch Fällung mit schwefelsaurem Amoniak im Zustande der Reinheit darstellt, sind im Allgemeinen dielben, wie sie Brieger und Fränkel mit dem Diphtheritisgifte 'halten haben.

Diese Substanz nämlich ist von mässiger Löslichkeit in Wasser ıd wird durch absoluten Alkohol und schwefelsaures Ammoniak, ie wir schon sagten, niedergeschlagen. Sie wird aber nicht geillt durch Kochen, durch schwefelsaure Magnesia, schwefelsaures atron, essigsaures Blei, durch das Doppeljodür von Cadmium und ›tassium. Wohl aber wird sie niedergeschlagen (aber nur aus sehr ıncentrirter Lösung) durch concentrirte Mineralsäuren, durch orgasche Säuren (der Niederschlag löst sich in einem Ueberschuss eser Säuren wieder auf), durch Phenol, schwefelsaures Kupfer, lpetersaures Silber, Goldchlorid, Eisencyankalium und Essigsäure

sowie auch durch Phosphormolybdänsäure, das Doppeljodür von Wismuth und Potassium, durch Platinchlorid, Pikrinsäure, Doppeljodür von Quecksilber und Potassium. Endlich giebt sie die Millon'sche Reaction, die Xanthoproteïnsäure- und die Biurexreaction.

Ausserdem verhält sich diese Substanz, in einer geringen Menge Wasser aufgelöst, gegen Säuren, Alkalien und gegen Wärme genau auf dieselbe Weise, wie das Gift, welches sich in den Tetanusculturen in Gelatine aufgelöst findet. Dagegen widersteht sie in getrocknetem Zustande viel höheren Temperaturen (100° C. 1 Stunde lang), als jenes, welches in wässriger Lösung dadurch unwirksam wird.

Endlich haben wir noch versucht, ob es möglich ist, aus der trockenen von der dialysirten Cultur erhaltenen Substanz mit Hülfe des Glycerins das Gift des Tetanus auszuziehen.

Zu diesem Zwecke pulverisirten wir eine gewisse Menge dieser Substanz und liessen sie einige Tage lang (3—5) in Berührung mit reinem Glycerin, worin sie sich fast ganz auflöste. Diese Lösung in Glycerin zeigte eine gelbliche Farbe; wir filtrirten sie, verdünnten sie mit Wasser und injicirten sie unter die Haut eines Kaninchenschenkels.

Diese Injection bringt sehr intensive, aber immer local bleibende tetanische Symptome hervor, welche entweder nur das Glied, in welches die Injection gemacht worden war, oder höchstens das ganze Hintertheil und den Rücken betrafen, niemals aber allgemein wurden. Im Allgemeinen treten ungefähr dieselben Erscheinungen ein, wie nach Einspritzung einer filtrirten Tetanuscultur, nachdem sie 15 Minuten lang einer Temperatur von 60° C. im Wasserbade ausgesetzt worden ist.

Wenn wir jetzt die Resultate, welche wir bei der Untersuchung des Tetanusgiftes erhalten haben, mit denen vergleichen, zu welchen Brieger und Fränkel, Weyl und Kitasato gelangt sind, so finden wir folgende Unterschiede.

Brieger und Fränkel haben ihr Tetanotoxialbumin aus Culturen in Fleischbrühe mit Zucker und Pepton isolirt, wir haben dies als durchaus wirkungslos befunden. Dieselben Forscher haben mit gutem Erfolg die Methode der Fällung durch absoluten Alkohol angewendet, während wir beobachtet haben, dass absoluter Alkohol die toxische Substanz des Tetanus in kurzer Zeit unwirksam macht.

Während bei dem von Brieger und Fränkel, sowie von Weyl und Kitasato isolirten Tetanotoxialbumin der Anfang der Symptome des Tetanus 3—4 Tage lang auf sich warten lässt, beginnen bei Anwendung der von uns aus Tetanusculturen durch ein-

fache Dialysirung und Fällung mit schwefelsaurem Ammoniak abgeschiedenen Substanz die Symptome des Tetanus schon 8—10 Stunden nach der Einspritzung, also ebenso schnell, als bei blos filtrirten Tetanusculturen. Dies tritt auch bei sehr kleinen Dosen dieser Substanz ein, und man erhält immer ein Krankheitsbild, welches dem durch filtrirte und virulente Tetanusculturen hervorgerufenen vollkommen gleich ist.

Was die Beschaffenheit der von uns isolirten toxischen Substanz des Tetanus betrifft, so tragen wir kein Bedenken, zu behaupten, übereinstimmend mit der Ansicht von Brieger und Fränkel, sowie von Weyl und Kitasato, dass sie eine Albuminoidsubstanz ist, wie es ihre Reactionen beweisen. Wir glauben aber, dass sie zugleich ein Enzym oder lösliches Ferment ist. Zu dieser Meinung werden wir durch verschiedene Thatsachen hingeführt:

1. weil die toxische Substanz des Tetanus sich nicht in jenen Nährstoffen bildet, wo auch der Tetanusbacillus kein peptisches Ferment hervorbringt. Ja selbst in der Gelatine, wenn sie mit einer organischen Säure schwach angesäuert wird, findet zwar eine mässige Entwicklung des Tetanusbacillus statt, aber die Verflüssigung des Culturbodens fällt ganz aus, und zugleich ist die Virulenz bedeutend abgeschwächt; denn wenn sie Thieren eingeimpft wird, ruft sie nur örtliche vorübergehende Erscheinungen hervor.

2. weil die Säuren und Wärme zu gleicher Zeit das Gift und das peptische Ferment unwirksam machen, welches in den Tetanusculturen enthalten ist.

3. endlich weil die toxische Substanz des Tetanus in Glycerin löslich ist, weil sie durch Mineralsäuren verändert wird, und vorzüglich weil sie noch in minimalen Mengen (1/10 Tropfen) wirksam ist.

Als Anhang zu den oben vorgetragenen Untersuchungen wollen wir noch über die Resultate einiger Experimente berichten, welche wir angestellt haben, um uns über die Möglichkeit einer Schutzimpfung des Tetanus zu unterrichten.

Zuerst untersuchten wir, ob Thiere, welche gelinde Formen des Tetanus überlebt haben (wie die, welche auf die Inoculation von Culturen in Fleischbrühe folgen, oder von Tetanussporen, welche 15—20 Minuten lang mit einer 1 proc. Sublimatlösung behandelt worden sind), gegen die Inoculation sehr virulenter Tetanusculturen widerstandsfähig sind.

Aber wir verliessen diesen Weg schnell wieder, denn wir überzeugten uns, dass die so inoculirten Thiere alle an acutem Tetanus starben, ebenso wie die Controlthiere.

Als die Gegenwart einer toxischen Substanz in den Tetanusculturen nachgewiesen war, sind wir auf diese Versuche zurückgekommen, in der Hoffnung, eine chemische Vaccination gegen die tetanische Intoxication erhalten zu können.

Zu diesem Zweck haben wir die Injection minimaler Giftmengen versucht und haben auch die Verringerung der Toxicität benutzt, welcher die giftige Substanz des Tetanus bei Einwirkung von Wärme und Mineralsäuren unterliegt.

Aber es ist uns auf keine Weise geglückt.

In der That sind die Thiere, welche nach einer oder mehreren Injectionen einer eine gewisse Zeit hindurch hohen Temperaturen ausgesetzt gewesenen Tetanuscultur nur örtliche tetanische Symptome gezeigt hatten, alle an acutem Tetanus gestorben, ebenso wie die Controlthiere, als wir ihnen eine Tetanuscultur injicirt hatten, welche kürzere Zeit bei derselben Temperatur gehalten worden war, so dass ihre toxische Kraft nicht gelitten hatte.

So haben wir auch beständig diejenigen Thiere an Tetanusintoxication sterben sehen, denen wir nur 1 Tropfen, ja nur $^1/_{10}$ Tropfen einer filtrirten Tetanuscultur unter die Haut gespritzt hatten.

Diese Resultate haben uns von weiteren Versuchen über die Schutzimpfung des Tetanus absehen lassen; es schien uns allzu schwer, die Wirkung einer auch in minimalen Dosen so kräftigen Substanz, wie es das Tetanusgift ist, abzumessen.

Bologna, am 10. Juli 1890.

XXIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Zur Pharmakodynamik des Antimonwasserstoffs.

Von

Dr. Richard Kubeler.

Der Antimonwasserstoff hat mit der gleichartigen Verbindung des Phosphors das gemeinsam, verhältnissmässig wenig zu pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen herangezogen zu sein, und zwar gilt dieses vom Antimonwasserstoff in ganz besonderem Grade. Die auf experimentellen Arbeiten beruhenden Kenntnisse, die wir über dieses Gas besitzen, sind in der That ziemlich spärlich. — Eulenberg[1]) liess ein Kaninchen $^1/_2$ Stunde lang in einer Atmosphäre, die 1 Proc. Antimonwasserstoff enthielt, beobachtete aber ausser einem Sinken der Inspirationszahl von 100 auf 64 und einer Abnahme der Herzschläge an Zahl keine auffallenden weiteren Symptome.

Die von Flandin und Danger früher gesehenen und beschriebenen Giftwirkungen des Gases führt Eulenberg auf Verunreinigung des angewandten Antimonwasserstoffs mit der gleichartigen Arsenverbindung zurück. Fast gleichzeitig mit Eulenberg berichtete Ranieri Bellini[2]) über Antimonwasserstoff. Auch er kam zu dem Ergebnisse, dass Thiere in einer an dem genannten Gase reichen Atmosphäre tagelang sich aufhalten können, ohne nach dem absichtlich herbeigeführten Tode irgend welche anatomischen Veränderungen aufzuweisen, in reinem Antimonwasserstoff erstickt, boten sie nur die gewöhnlichen Symptome der Asphyxie dar.

Scheint zunächst nach allem Diesem unsere Verbindung sich wie irgend welch anderes indifferentes Gas zu verhalten, so spricht doch auf der anderen Seite für eine gewisse Leistungsfähigkeit desselben der Bericht, den Hannon[3]) über Antimonwasserstoffinhalationen, bei

1) Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig 1865.

2) Lo sperimentale 1866. Ref. in Virchow's u. Schmidt's Jahresberichten. 1867. S. 303.

3) Presse médicale 1859. Vol. XLVI. Ref. in Schmidt's Jahrbücher 1860. CVI. Bd. S. 29.

Menschen angewandt, erstattet hat. Er fand, dass das Gas nicht reizend wirkte, die Respiration nicht erschwerte, wohl aber ihre Häufigkeit schnell verringerte, gleichzeitig auch den Puls schwächer, langsamer und zuweilen unregelmässig werden liess. Ekel, Erbrechen und Schweiss traten nicht auf. Die Diurese wurde vermehrt.

Hannon wandte dann weiterhin das Gas an bei Pneumonien, capillärer Bronchitis und einigen Fällen von Asthma, und beobachtete danach Erleichterung der Expectoration, Aufhören des rostfarbenen Auswurfs und schnellere Wiederherstellung wie nach den sonst üblichen Mitteln.

Abgesehen von Hannon's Angaben, die sich hinsichtlich der Wirkung des Antimonwasserstoffes mit den Thatsachen decken, die uns für die Leistungsfähigkeit des Antimons für bestimmte Affectionen der Brustorgane bekannt sind, wäre, wie schon gesagt, nach den Mittheilungen der übrigen Autoren der Antimonwasserstoff als unschädlich zu betrachten. Es würde dies allerdings einen sehr auffallenden Gegensatz bedeuten gegenüber dem Verhalten der entsprechenden Verbindungen von Phosphor und Arsen. Dass dieser Gegensatz indessen nicht besteht, vielmehr der Antimonwasserstoff die Eigenschaften besitzt, die seinem elektro-negativen Bestandtheile zukommen, werden die folgenden Versuche ergeben.

Die Anordnung derselben war im Wesentlichen dieselbe, wie bei den Versuchen mit Phosphorwasserstoff, die meinen Untersuchungen vorhergegangen waren und in diesem Archiv Bd. XXVII. S. 314 ff. von Hrn. Prof. Hugo Schulz mitgetheilt sind. Jedoch wurde für meine Versuche die Abänderung nöthig, dass mit der, das Gas zum Aufenthalt der Thiere zuleitenden, Röhre ein T-Rohr in Verbindung stand, dessen einer Schenkel unter Einschaltung einer Waschflasche mit dem Gasentwicklungsapparat communicirte, während der andere für den Zutritt der freien Luft bestimmt war. Um jedoch nicht unnöthige Verluste an Antimonwasserstoff herbeizuführen, war auch dieser Schenkel durch eine Waschflasche abgesperrt, jedoch so, dass das Rohr, welches die Luft der Waschflasche zuführte, nur eben unter die Oberfläche des Wassers tauchte. Durch constant erhaltene Ventilation mit der Bunsen'schen Pumpe wurde ein ununterbrochener Strom von mit Antimonwasserstoff geschwängerter Luft durch die Glocke, unter welcher die Thiere sich befanden, durchgeführt und gleichzeitig die verbrauchte Luft sofort wieder beseitigt.

Der Antimonwasserstoff wurde hergestellt durch Einwirkung von 10 proc. Schwefelsäure auf eine Legirung von 2 Theilen Zink zu

3 Theilen Antimon.[1]) Um sicher zu sein, dass die Legirung, die ich jedesmal nach Bedarf herstellte, arsenfrei war, verfuhr ich in folgender Weise. 10 g der Legirung wurden in concentrirter Salzsäure gelöst und die Lösung in 2 genau gleiche Theile getheilt. Zu der einen Hälfte wurde ein Tropfen 1 proc. Lösung von arseniger Säure zugesetzt. Rechnet man rund 20 Tropfen auf 1 g, so befand sich in dieser Hälfte also 0,0005 g arseniger Säure. Dann wurden beide Proben nach dem Bettendorf'schen Verfahren mit Zinnchlorür behandelt. Die arsenhaltige Lösung gab die bekannte braune Verfärbung, die andere nicht. Mithin enthielten 5 g unserer Legirung noch nicht 0,0005 g arseniger Säure; war sie überhaupt in der Legirung vorhanden, so betrug ihre Quantität unter 0,01 Proc.

Um Sicherheit zu haben darüber, dass der Antimonwasserstoff bei den Versuchen auch in genügender Weise sich entwickele, wurde vor jedem Versuch ein mit Höllensteinlösung getränkter Fliesspapierstreif an der Innenwand der Glocke befestigt. Derselbe färbte sich regelmässig in kurzer Zeit schwarz.

Zu meinen Versuchen benutzte ich 6 ausgewachsene Kaninchen, die zum Theil acut, zum Theil chronisch vergiftet wurden, letzteres in der Weise, dass sie eine Reihe von Tagen hindurch immer nur kurze Zeit unter der Glocke zubrachten.

Versuch 1.

2 Kaninchen, A und B. Dauer des Versuches 12¾ Stunden, davon 7¾ Stunden fortgesetzt unter der Glocke.

Zu Beginn des Versuches betrug die Athemfrequenz bei A 96, bei B 84 in der Minute, sank nach Verlauf von etwa 2 Stunden auf 64, bezw. 80 und stieg dann wieder an, um 3 Stunden nach dem Beginn des Versuches bei beiden Thieren dyspnoisch zu werden. Bei B konnten 160 Respirationen gezählt werden. Die Respiration behielt den dyspnoischen Charakter bei bis zu dem 5 Stunden nach Entfernung der Thiere aus der Glocke eintretenden Tode. Als die Kaninchen etwa 5 Stunden unter der Glocke verweilt hatten, traten bei beiden breiige Stühle ein.

Section beider Thiere am folgenden Morgen:

A. Nach Eröffnung der Brusthöhle finden sich beide Pleurahöhlen mit reichlichem serösen Transsudat gefüllt. Die Lungenoberflächen sehen beiderseits wie marmorirt aus, die normale hellrothe Färbung von mehreren dunkelrothen Flecken unterbrochen, von denen ein paar die Grösse eines Lappens erreichen. Diese Stellen sind von derber Consistenz. Der von der Schnittfläche abgestrichene Gewebssaft ist an den lufthaltigen Partien eine helle schaumige Flüssigkeit, an den derben dunklen ist er mit nur wenigen kleinen Luftbläschen untermischt und blutig. Die Tra-

1) Die Materialien waren als chemisch rein von Schuchardt in Görlitz bezogen.

chea zeigt bis zum Kehlkopf hinauf stark injicirte Gefässe, die Kehlkopfschleimhaut selbst ist normal.

Der Herzbeutel enthält ebenfalls ein reichliches seröses Transsudat. Die Ventrikel sind strotzend mit dunklem, fast theerartigem Blute gefüllt.

Magenschleimhaut normal. Die Schleimhaut des Jejunums stark injicirt. Milz sehr blutreich, Leber ebenfalls. Die linke Niere zeigt leichte parenchymatöse Trübung. Die Venen des Unterleibs sind prall gefüllt.

Das Blut ist von dunkelrother Farbe, wird aber mit Luft geschüttelt wieder hell.

B. Pleurahöhlen und Lungen wie bei A. Die Schleimhaut der Trachea, des Kehlkopfes, der Epiglottis injicirt.

Herzbeutel und Ventrikel wie oben.

Die Magenschleimhaut zeigt ausser einigen, wie ältere Geschwüre aussehenden, sandkorngrossen Erosionen mehrere injicirte Flecke mit dendritischer Gefässverzweigung. Im Jejunum Injectionsröthe der Schleimhaut. Milz dunkelroth, stark bluthaltig. Leber und Nieren normal.

Harnblase gepresst mit klarem gelben Urin gefüllt. Letzterer enthält kein Eiweiss.

Versuch 2.

Ein mittelgrosses Kaninchen verweilte am 14. Dec. 7, am 16. Dec. 8, am 17. Dec. $5^3/_4$, am 18. Dec. $5^3/_4$, im Ganzen also $26^1/_2$ Stunden lang unter der Glocke. Während dieser Zeit wurde nichts Besonderes an dem Thiere bemerkt, am 20. Dec. des Morgens wurde es todt im Stalle vorgefunden.

Die Section ergab: Herz, Lungen und Trachea normal, ausgeprägte Fettleber, mittlere Injection der Schleimhaut des Dünndarms und leichte parenchymatöse Trübung der einen Niere.

Versuch 3.

Grosses Kaninchen. Am 9. Dec. $7^3/_4$, am 10. Dec. $6^1/_4$, am 11. Dec. 6, am 12. Dec. $7^3/_4$, im Ganzen also $27^3/_4$ Stunden lang unter der Glocke. Am 10. Dec. wurde bemerkt, dass der in sehr geringer Menge entleerte Koth in glasigen Schleim eingehüllt war. Am 11. Dec. fiel im Verlauf des Aufenthalts unter der Glocke die Athemfrequenz von 90—110 auf 60. Am 12. Dec. wurden 69 Athemzüge gezählt, das Thier machte einen etwas kümmerlichen Eindruck und starb am folgenden Morgen um 6 Uhr ohne Krämpfe.

Die um 11 Uhr vorgenommene Section ergab folgendes Resultat:

Die Muskeln befinden sich in Todtenstarre. Bei dem grossen Bauchschnitt wird die Harnblase verletzt; der aus derselben sich entleerende Urin ist von rothbrauner, trüber Farbe und tingirt das weisse Fell intensiv gelb. Mit rauchender Salpetersäure giebt er die charakteristische Gallenfarbstoffreaction.

Brusthöhle. Pleura und Pericardialsack enthalten keine Flüssigkeitsansammlung. Die Serosa ist feucht, glatt und glänzend. Die Lungenoberfläche links zeigt eine, kaum linsengrosse Hämorrhagie, die noch etwas in das angrenzende Parenchym eindringt. Das Lungengewebe ist allenthalben lufthaltig. — Im Herzen dunkelkirschrothes flüssiges Blut.

Auf einem Papillarmuskel befindet sich eine Hämorrhagie. Musculatur und Endocard normal.

Die Trachealschleimhaut ist in dem unteren Theil hyperämisch, der obere Theil und der Kehlkopf sind normal.

Bauchhöhle. Die Leber ist von gelber Farbe, die gleichmässig das ganze Organ beherrscht, die Consistenz ist weich, teigig und unelastisch. Durch das Mikroskop wird eine verbreitete fettige Degeneration des Leberparenchyms nachgewiesen. — Auf der Magenschleimhaut sind ein paar hämorrhagische Pünktchen vorhanden, sonst ist dieselbe normal. Der Dünndarm erscheint von aussen zum grössten Theil dunkelblauroth gefärbt, bei Eröffnung seines Lumens fliesst blutiger dünnflüssiger Inhalt heraus. Die Schleimhaut ist durchweg, an einigen Stellen besonders stark injicirt, aber unverletzt. Der Dickdarm ist gepresst mit Koth gefüllt und normal, der Mastdarm frei von Koth, durch Gas stark ausgedehnt.

Die Nieren sind in der äussersten Zone der Rinde schmutzig grün imbibirt, die Marksubstanz hat eine blasse gelbliche Farbe und grenzt sich sehr deutlich von der dunkelrothen Rinde ab.

Versuch 4.

Zu diesem Versuch wurden wiederum 2 grosse Thiere, C und D, verwandt. C verweilte vom 13. Januar bis zum 3. Februar, im Ganzen 116½ Stunden lang unter der Glocke, durchschnittlich täglich 6 Stunden. Die Respirationsfrequenz betrug, nachdem das Thier einige Zeit unter der Glocke gesessen hatte, am 13. Jan. 68, dann 60, am 15. Jan. 50, am 17. Jan. 40, am 20. Jan. 35, am 21. Jan. 40, am 23. Jan. 40, am 25. Jan. 36, am 28. Jan. 40, am 29. Jan. 60; am 4. Febr. trat um 9 Uhr Vormittags der Tod ohne Krampferscheinungen ein. Am 17. und 18. Januar hatte Obstipation bestanden, am 21. Januar trat Diarrhoe ein, die bis zum 25. Januar andauerte. Der am 3. Februar wahrscheinlich von C entleerte Harn war blutig gefärbt.

D hatte vom 13. Januar bis zum 5. Februar im Ganzen 128¼ Stunden unter der Glocke zugebracht in den gleichen Zeiträumen wie C. Die Respirationsfrequenz betrug am 13. Jan. 48, dann 80, am 15. Jan. 50, am 17. Jan. 44, am 20. Jan. 50, am 23. Jan. 40, am 25. 40, am 28. Jan. 60, am 29. Jan. 80; am 5. Febr. konnte man am linken Thorax deutlich grossblasige Rasselgeräusche, sowie am Herzen ein frappantes systolisches Sausen wahrnehmen. Am Abend des 6. Februar, während welchen Tages das Thier im Stall verblieben war, trat der Tod ein. Auch hier war in derselben Zeit wie bei C Obstipation und darauf Durchfall eingetreten.

Die Section von C wurde 1½ Stunden nach dem Tode vorgenommen. Sie ergab Folgendes:

Die Muskeln befinden sich nicht in Todtenstarre.

Brusthöhle. Im Herzbeutel befindet sich ein geringes seröses Exsudat. Das Pericard ist sehr fettreich. Das Blut, welches aus der oberen Hohlvene leicht flüssig abfliesst, ist von schmutzig dunkelbraunrother Farbe, wird bald nach der Entleerung hellroth und gerinnt in seinem ganzen Volumen. In der geronnenen Masse innerhalb des Reagensgläschens, das zum Auffangen des Blutes gedient hatte, ist die Farbe nach

der Peripherie zu weisslich und transparent wie beim Speckgerinnsel. Die Herzmuculatur ist blassroth, fast gelblich.

Lungen von normalem Luftgehalt, ihre Oberfläche an einigen Stellen in eine diffuse rostbraune Färbung übergehend. Trachea normal.

Bauchhöhle. Bei der Eröffnung imponirt die Leber durch ihre intensiv gelbbräunliche Farbe. Sie ist von morscher Consistenz. Die Galle, an einzelnen Stellen aus dem Parenchym strotzend hervorquellend, ist von dunkelgrüner Farbe. Im Magen befinden sich nahe der Cardia an der grossen Curvatur einige hämorrhagische Erosionen. Der Darm ist normal. Die Mesenterialvenen sind sehr weit und mit blassem Blut gefüllt. Um die Eingeweide herum reichliches Fett. Milz vergrössert, derb, dunkelblauroth.

Nieren beiderseits bedeutend vergrössert, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt. Beim Durchschneiden erweist sich die Marksubstanz von hellgrüngelblicher ikterischer Verfärbung. Die Rinde blass, parenchymatös getrübt.

Die Blase ist mit etwas Harn gefüllt, der die Reaction auf Eiweiss und Gallenfarbstoffe giebt.

Auch die Haut erscheint an der Innenseite ikterisch.

Mikroskopische Befunde:

Niere. Harnkanälchen und Glomeruli fettig degenerirt.

Zwerchfell. Fettige Degeneration der Muskelfasern im Zupfpräparat deutlich erkennbar.

Herz. Fettige Degeneration der Papillarmuskeln.

Die am 7. Februar Vormittags vorgenommene Section von D ergab:

Die Muskeln befinden sich nicht in Todtenstarre. Die Haut ist an der Innenfläche gelblich tingirt.

Brusthöhle. Geringes Hydropericardium. Das Blut ist in beiden Ventrikeln fest geronnen. Die Herzmusculatur ist blassroth und enthält gelbliche Stellen.

Lunge rechts. Die Oberfläche gleichmässig hellrosa, beim Palpiren zwischen den Fingen kein Knistern, sondern eine mehr feste Consistenz wahrzunehmen. Der Luftgehalt des Gewebssaftes ist sehr gering.

Linke Lunge. Der grösste Theil des Ober- und Unterlappens hat nach dem vorderen Rande zu eine dunkelrothe Färbung. Am unteren Rande besteht Emphysem. Die Consistenz an den rothen Stellen ist fest. Die Schnittfläche gleichmässig dunkelroth, die von ihr abgestrichene blutige Flüssigkeit ist nicht trübe und enthält noch wenige Luftbläschen.

Trachea injicirt, der Kehlkopf aber blass.

Bauchhöhle. Exquisite Fettleber. Der Magen zeigt in seiner Schleimhaut einzelne dendritische Gefässverzweigungen und hämorrhagische Erosionen. Der Darm ist im Ganzen normal. Im unteren Theil des Ileum indess ist eine Strecke von ca. 10 cm geröthet, beim Aufschneiden findet sich in der Schleimhaut eine beträchtliche Injectionsröthe mit einzelnen Hämorrhagien. Milz gering vergrössert.

Nieren. Beiderseits parenchymatöse Trübung der Rindensubstanz in den vergrösserten prallen Organen, von denen das eine bei mässigem Druck auf den Hilus an der Convexität wie eine reife Pflaume berstet.

Harnblase leer, ihre Schleimhaut normal.

Die Ergebnisse meiner Versuche zeigen deutlich, dass sich bei reckmässiger Versuchsanordnung die Wirkungen des Antimonwasser-offes auf den thierischen Organismus eng an diejenigen anderer ntimonpräparate anlehnen. Dieselben sind so bekannt, dass ich aube von einer näheren Analyse der einzelnen Veränderungen der rgane Abstand nehmen zu dürfen. Jedenfalls bildet der Antimon-asserstoff keine Ausnahme gegenüber den entsprechenden Verbin-ingen von Phosphor und Arsen. Ebenso wie bei diesen ist beim ntimonwasserstoff das Antimon das eigentlich Wirkende.

Es war von Interesse, der Frage näher zu treten, ob sich nach ner Vergiftung mit Antimonwasserstoff das Antimon in den Gewe-en werde nachweisen lassen. Allerdings habe ich geglaubt, von ner quantitativen Untersuchung von vornherein Abstand nehmen zu üssen, da ich annahm, im besten Falle doch nur auf qualitativ ichweisbare Antimonspuren in den zur Untersuchung gewählten Or-inen rechnen zu können.

Um festzustellen, wie weit empfindlich die einzuschlagende Methode es Nachweises sei, wurde zunächst folgender Probeversuch gemacht.

0,01 g Tartarus stibiatus wurde verrieben mit 70 g frischer Leber. er so erhaltene Brei wurde mit 25 g concentrirter Salzsäure und em genügenden Quantum Wasser angerührt und auf dem Wasser-ide, unter allmählicher Zugabe von chlorsaurem Kali, erwärmt, so nge bis die Masse völlig dünnflüssig geworden war. Dann wurde trirt, der Filterrückstand mit heissem Wasser ausgewaschen, das aschwasser mit dem Filtrat vereinigt und das Ganze so lange auf em Wasserbade erwärmt, bis der Chlorgeruch verschwunden war. ann wurde 12 Stunden lang Schwefelwasserstoff durchgeleitet, der iederschlag abfiltrirt, ausgewaschen, im Porzellanschälchen mit rau-ender Salpetersäure versetzt und bis zur vollständigen Trockenheit ngedampft. Hierauf wurden ein paar Tropfen reiner Schwefelsäure igesetzt und bis zur völligen Verflüchtigung der Salpetersäure er-ärmt. Der braunschwarze Rückstand wurde nun mit ein wenig ässig verdünnter Salzsäure kurze Zeit digerirt. Die Flüssigkeit gab inn, zu ein paar Tropfen auf Platinblech gebracht, mit dem Zink-ab sehr deutlich den charakteristischen braunschwarzen Antimon-eck. Ein paar Tropfen der salzsauren Lösung auf einer Porzellan-hale ausgebreitet und mit etwas Ammoniumsulfid in Berührung ge-acht, färbten sich sofort deutlich orangeroth.

Durch diese Probeanalyse erhellt die Brauchbarkeit des Verfah-ens, wenn man erwägt, dass der Procentgehalt des Tartarus stibiatus i Antimon = 35 ist, dass also in 70 g Masse 0,0035 g Stibium vor-

handen waren, mithin bei einem Verhältniss von 0,05 pr = 1 : 20,000 ein gutes Resultat erhalten wurde.

Zu den folgenden Analysen, die ausser beim Blute und d chen in der eben geschilderten Weise ausgeführt wurden, ka verschiedenen Organe der Kaninchen C und D zur Verwendu zwar zunächst von C:

Leber 85 g. Der Niederschlag auf dem Platinblech w schwarz; die Reaction mit Schwefelammonium sehr deutlich.

Niere 20 g. Leicht bräunlicher Niederschlag auf dem blech; Reaction mit Schwefelammonium schwach, aber wahrn

Oberschenkelmusculatur 85 g. Braunschwarzer schlag auf dem Platinblech; sehr deutliche Reaction mit S ammonium.

Herz 5 g. Schwarzer Niederschlag auf dem Platinblec deutliche Schwefelammoniumreaction.

Gehirn 8 g. Tiefschwarzbrauner Niederschlag auf dem blech; sehr deutliche Reaction mit Schwefelammonium.

Lungen 10 g. Hellbrauner Niederschlag auf dem Plati

Blut. 10 ccm aus der Vena cava superior aufgefange wurden mit dem gleichen Quantum concentrirter Salpetersä kocht und fast bis zur Trockne verdampft, dann einige Schwefelsäure hinzugesetzt und wieder eingedampft.

Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure aufge Antimon liess sich nicht mit Sicherheit nachweisen.

Von dem Versuchsthiere D wurden für die Analyse ve

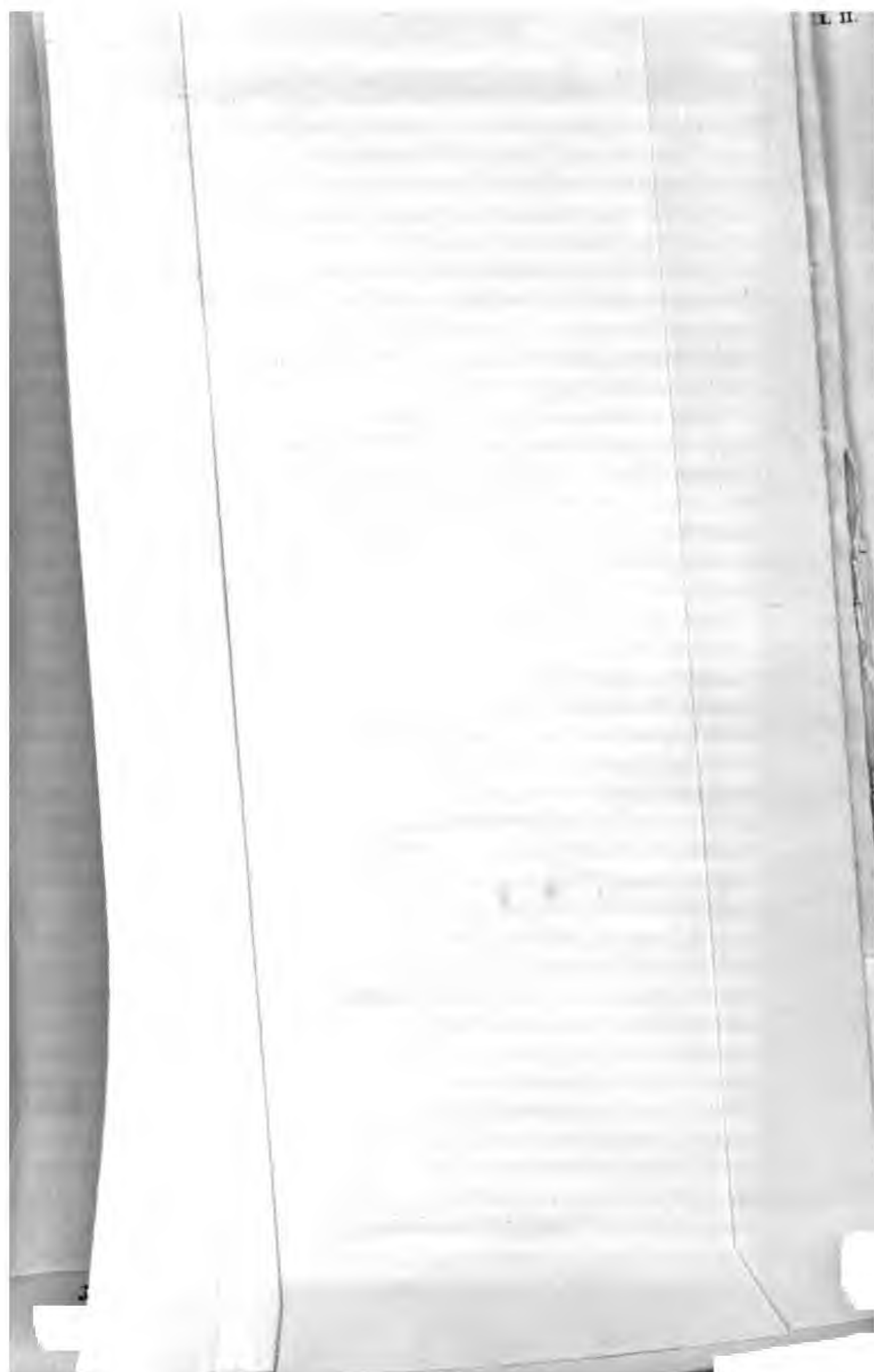
Magen. Das vorher sorgfältig gereinigte Organ ergab Niederschlag auf dem Platinblech, Schwefelammonreaction

Haut (nach sorgfältiger Entfernung der Haare). Hel Niederschlag auf dem Platinblech, deutliche Reaction mit S ammonium.

Knochen. Die beiden Femora wurden von Muskeln, Periost u. s. w. möglichst gereinigt und durch Kochen mit co ter Salpetersäure aufgelöst und eingedampft. Die Salpetersäure durch Schwefelsäure verjagt und der Rückstand mit Salzsä genommen. Hellbrauner Niederschlag auf dem Platinblech; d Reaction mit Schwefelammonium.

Mit Ausnahme des, vielleicht in zu geringer Menge ver Blutes, hatten also sämmtliche von mir daraufhin untersuchten sich als antimonhaltig erwiesen.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.


L. II.

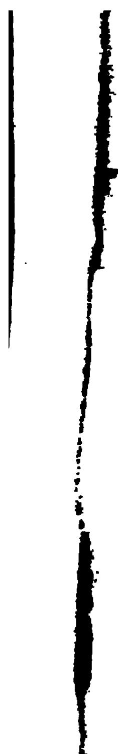




Fig. 3.



Fig. 2.



Fig. 1.

cobj Colchicum Gift.

Lichtdruck J. Kraemer, Hofphotograph.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.



